INRA mensuel

N° 41/42 JAN./FEV. 1989

Dossier Biotechnologies à Jouy-en-Josas

Biotechnologies Protéger les inventions

CEE Programmes de Recherche

A la découverte de votre bulletin de paie

NOUVEAU PLAN DE L'INRA MENSUEL

DOSSIER
En plusieurs parties ou un article de synthèse.
Sur un thème d'actualité.
Plusieurs facettes : politique scientifique, analyse économique, recherches de pointe, brevets concernés....

Biotechnologies à Jouy-en-Josas. Pages 18-49
Sommaire page 19

Monsieur J.Poly achève son mandat. page 3
Monsieur P.Douzou, nouveau P.d.g. page 4

LE POINT
Une recherche actuelle, une réflexion sur une question juridique, administrative, une mission, un métier à l'INRA, un laboratoire...

Biotechnologies : protéger les inventions. pages 50-51
L'INRA et les programmes de recherche communautaires. pages 52-54

HISTOIRE ET RECHERCHE
Un sujet de recherche, ses racines dans l'histoire, ses aspects culturels...
En alternance avec le dossier.
Le pain (2) dans le prochain numéro.

ACTUALITES

■ TRAVAUX ET RECHERCHES
Résultats de recherche, nouveaux matériels, nouvelles techniques,..

La radiographie industrielle pour la protection des plantes.
Abricots, figues, prunes déshydratées par osmose.
Mesurer le temps de coagulation du lait. page 5

■ DIFFUSER, ANIMER, PROMOUVOIR
Colloques, manifestations, expositions, publications, logiciels, banques de données, traductions, audiovisuels,...

Etats généraux de la culture scientifique.
Salon de l'Agriculture 89. p. 6-7
Colloques / Editer, lire. pages 8-11
Le grand Atlas de la France rurale. pages 54-56

■ INRA PARTENAIRE
Communauté scientifique, milieux industriels, milieux agricoles, enseignement, régions, relations internationales, organismes culturels,...

L'activité contractuelle 88 de l'INRA.
Bourses de thèse.
Inauguration d'une chambre froide.
Régions.
Année de la France en Inde.
Collaboration avec l'AFRC (GB).
Appel d'offres / ORSTOM.
pages 11 à 14

■ TRAVAILLER A L'INRA
Budget, AIP, CS, CA, CTP, notes de service, nominations, nouvelles structures, mesures sociales, formation, prévention,..

Conseil scientifique.
Conseil d'administration.
Bilan social INRA 87 / Nominations.
Expérimentation animale.
Une bourse Thomas Sutherland.
Erratum "Brevets.
pages 15 à 17

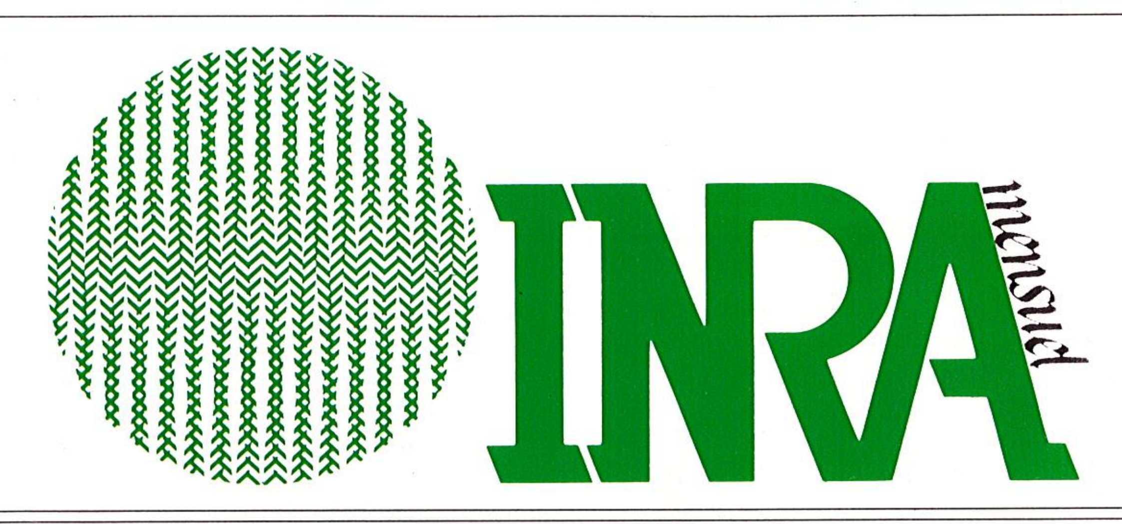
AIDE MEMOIRE
Le point sur chacun des textes qui régissent l'INRA: congés annuels, mobilité, salaires, questions administratives, juridiques, comptables,....

Titulaires:
A la découverte de votre bulletin de paie.
cahier central à détacher.

COURRIER

Erratum SAD.
page 56

**A ce numéro, sont joints deux documents : 1/ ADAS INRA INFO, n° 76, janvier 89, 6 pages.
2/ Un bulletin de souscription pour "le grand Atlas de la France rurale".**



Le bulletin est un instrument de liaison privilégié entre tous les membres de notre grande famille ; il est ouvert à tous, à travers un comité de rédaction indépendant de la hiérarchie de la maison. C'est donc la première fois que je m'y exprime, au moment où j'ai décidé de quitter la direction de l'Etablissement.

Je voudrais d'abord vous exprimer ma reconnaissance pour l'œuvre accomplie par chacun et par nos différents collectifs de travail. Le prestige de l'INRA, sa réputation sont dûs aux efforts de tous, ce qui nous a permis d'accumuler compétences et connaissances, qui nous sont maintenant largement reconnues ; de surcroît, nous avons su nous ouvrir davantage vers l'extérieur, pour assurer une meilleure valorisation de nos résultats, découvertes, innovations ou créations génétiques. Ainsi, nous nous sommes forgés une image de marque d'Etablissement performant, tant au niveau national qu'international.

Mais je reste persuadé que nous devons faire mieux encore dans le futur. Nous y sommes contraints par l'évolution rapide de l'environnement socio-économique auquel servent nos recherches, par l'explosion de la science dans différents domaines, et notamment par les remarquables avancées des sciences du vivant. Rien n'est jamais acquis en matière de recherche; nous devons donc, inlassablement, faire les efforts requis pour nous adapter aux exigences du futur. Sachant tout ce que nous avons réalisé ensemble, je ne doute pas que vous trouverez individuellement et collectivement toutes les ressources nécessaires pour affronter de nouveaux défis.

Après quarante et une années d'activités professionnelles dans notre Maison, j'ai le sentiment profond d'avoir eu le privilège d'une carrière passionnante. Qu'il me soit permis de remercier sincèrement tous ceux avec lesquels j'ai eu la chance de collaborer directement! Avoir en charge les destinées d'un important Etablissement de recherche tel que l'INRA est à la fois un grand honneur et une lourde responsabilité. Rien n'est possible sans le concours de tous et l'adhésion collective d'une large majorité à des orientations clairement définies. Quelles que soient les difficultés rencontrées, l'intérêt général doit toujours prévaloir sur les égoïsmes ou les intérêts particuliers. On me pardonnera, je l'espère, les erreurs ou les injustices que j'ai commises, certaines manifestations déplacées d'autorité, les exigences excessives que j'ai pu imposer aux uns et aux autres ; j'ai conscience qu'on a eu souvent beaucoup de mérite à me supporter! Mais au total que de progrès nous avons accomplis ensemble!

Je voudrais enfin rappeler que si l'INRA est devenu en 1989, quarante trois ans après sa création, un organisme de recherches avec une solide renommée, c'est grâce à l'intelligence, à l'enthousiasme, à l'esprit d'initiative, au travail acharné, au sens du service public de nombre de nos agents et dirigeants, dont beaucoup nous ont quittés, qu'ils aient pris leur retraite ou, hélas, ils aient disparu. Une grande Maison se construit toujours patiemment, pierre à pierre.

Je vous souhaite beaucoup de succès dans vos activités futures, toutes les joies professionnelles que vous pouvez légitimement espérer.

Bonne chance à tous et à chacun! Prospérité pour l'INRA!

Jacques Poly



Photo Gérard Paillard

Monsieur le Professeur Pierre Douzou, nouveau Président Directeur Général de l'INRA

Proposé conjointement par les deux ministères de tutelle de l'INRA, l'Agriculture et la Forêt, la Recherche et la Technologie, monsieur le Professeur Pierre Douzou a été nommé Président du Conseil d'Administration de l'INRA lors du Conseil des Ministres du 8 février 1989. Il assure de ce fait, en vertu des statuts, la Direction Générale de l'Institut.

Né le 25 août 1926 à Millau (Aveyron), Pierre Douzou est :

- ancien élève de l'Ecole du Service de Santé des Armées, 1946 ;
- Chef de service à l'Institut de Biologie Physico-Chimique (Fondation Edmond de Rothschild), depuis 1966.
- ancien professeur du Val de Grace, 1966-1971 ;
- pharmacien-chimiste en Chef des Armées (E.R.), 1971 ;
- Directeur à l'Ecole des Hautes Etudes, Paris, 1971-1977 ;
- Professeur au Museum National d'Histoire Naturelle, 1977 ;

A l'issue de son élection à l'Académie des Sciences en 1979, il a été successivement :

- Président du Conseil Scientifique de l'INSERM, 1979-1981 ;
- Responsable du programme gouvernemental, « Essor des Biotechnologies », 1981-1986 ;
- Président du Conseil Scientifique de l'INRA, 1986-1989.

M. Douzou est commandeur de la Légion d'Honneur et de l'Ordre national du Mérite, officier du Mérite agricole, prix Pelman de Biologie, grand prix des sciences chimiques et naturelles de l'Académie des sciences, lauréat des Académies de médecine et de pharmacie.

Dès sa nomination, il a notamment précisé à l'A.F.P. que le secteur agricole est pour la France « une carte économique importante qu'il nous faut absolument développer. C'est un secteur en pleine évolution, qui a su s'adapter à la mutation sans précédent à laquelle il était confronté. Son importance est attestée par deux chiffres : 500 milliards de francs de chiffre d'affaires dont 30 milliards d'excédents ».

Spécialiste de biologie moléculaire, ses nombreux travaux ont été associés au développement de cette science de pointe. Il a participé à l'étude des processus de fonctionnement de la machine cellulaire. ■

TRAVAUX ET RECHERCHES

La radiographie industrielle pour la protection des plantes

La radiographie industrielle aux rayons X fait partie des technologies modernes, appelées à jouer un rôle de plus en plus important en biologie et en production végétale.

Cette technique, mise au point par l'INRA*, et utilisée sur les **semences** pour contrôler leur qualité, permet de déterminer avec précision les graines vides ou pleines, bien ou mal formées, endommagées mécaniquement ou détériorées par des parasites animaux ou végétaux. Elle contribue à améliorer les diagnostics, à compléter les tests de qualité et à orienter les tris et les conditionnements des lots de semences.

Désormais, la radiographie industrielle n'est plus limitée aux semences, elle peut s'appliquer à d'autres organes de la plante : **fruits, fleurs, bourgeons, rameaux, feuilles**

Elle permet d'obtenir rapidement des images de la structure interne des objets radiographiés : ces images peuvent être stockées et dans certains cas examinées au négatoscope (agrandissement actuel, maximum × 90).

La radiographie complète les techniques traditionnellement utilisées et apporte des informations nouvelles, utiles, voire indispensables dans l'établissement de diagnostics précoces et dans la conduite de travaux scientifiques. Elle contribue, par exemple, à améliorer les connaissances sur l'état physiologique et le développement d'un organe de la plante (formation du bourgeon, accroissement de la tige, incompatibilité porte-greffe/greffon ...), les agressions de prédateurs (stades : oeuf, larve, nymphe, adulte ...) et de pathogènes (dénombrement, localisation, importance ...).

Cette technique peut être utilisée dans un grand nombre de domaines, notamment en culture, production et commercialisation des produits agricoles pour :

- établir un diagnostic visuel plus précis, plus complet et plus précoce ;
- étudier la biologie des insectes et améliorer les connaissances sur leur évolution, leur comportement et les dégâts qu'ils causent ;
- recueillir les informations complémentaires pour affiner les avertissements agricoles ;
- contrôler, dans certains cas, la qualité des produits agricoles commercialisés qui exigent de plus en plus de garanties de non-contamination ;
- justifier les quarantaines et les refus d'importation ou d'exportation du matériel végétal.

Rapide, facile d'emploi et surtout non destructive, la radiographie industrielle s'inscrit parfaitement comme une technologie en voie de développement qui, dans un avenir proche, deviendra pour la protection des plantes ce que la radiographie médicale est pour la protection des animaux. (Presse Informations INRA n° 130 - novembre/décembre 1988).

(*) Pathologie végétale à Angers, André Chavagnat.

Abricots, figues, prunes deshydratées par osmose

Pour concentrer toute la flaveur naturelle des fruits sans altérer leur texture, la station INRA* de Narbonne a mis au point un procédé de déshydratation par osmose directe. Par cette nouvelle technologie, les fruits se conservent sans apport de stabilisants ou autres additifs.

Cette technique a été développée en liaison avec la Société FAVOLS (Lot et Garonne) qui vient de conclure avec l'INRA un accord d'exploitation pour produire et commercialiser des abricots, figues et prunes ainsi conservés. (Presse Informations INRA n° 129 - Octobre 1988).

(*) Oenologie et Technologie des produits végétaux, Jacques Maugenet.

Mesurer le temps de coagulation du lait

Une équipe de l'INRA* a mis au point un capteur industriel de mesure du temps de coagulation du lait.

Cet instrument, appelé « coagulomètre », permet au fromager d'évaluer objectivement le temps de floculation** du lait emprésuré. Il signale le début de la coagulation et mesure le temps de floculation . il mesure aussi la température du lait, ce qui permet de mieux maîtriser la température d'emprésurage et autorisera le pilotage du chauffage des cuves de fromagerie en technologie de pâte pressée cuite.

Le temps de floculation est déterminé par la mesure différentielle des caractéristiques thermiques du lait. Composé d'une sonde de mesure en inox et d'un boîtier électronique, le coagulomètre permet de caractériser l'aptitude à la coagulation des lait de fromagerie et de décider du montant opportun de découpage du coagulum. Le capteur peut être, soit fixé à demeure dans les cuves de fromagerie à outils fixes, soit sur des chaînes de fabrication « pâte molle », ou encore de façon amovible sur la paroi des cuves à outils de tranchage et de brassage.

Radiographie d'une feuille de pommier : des larves de « mineuse cerclée » détruisent le tissu foliaire. Photo André Chavagnat



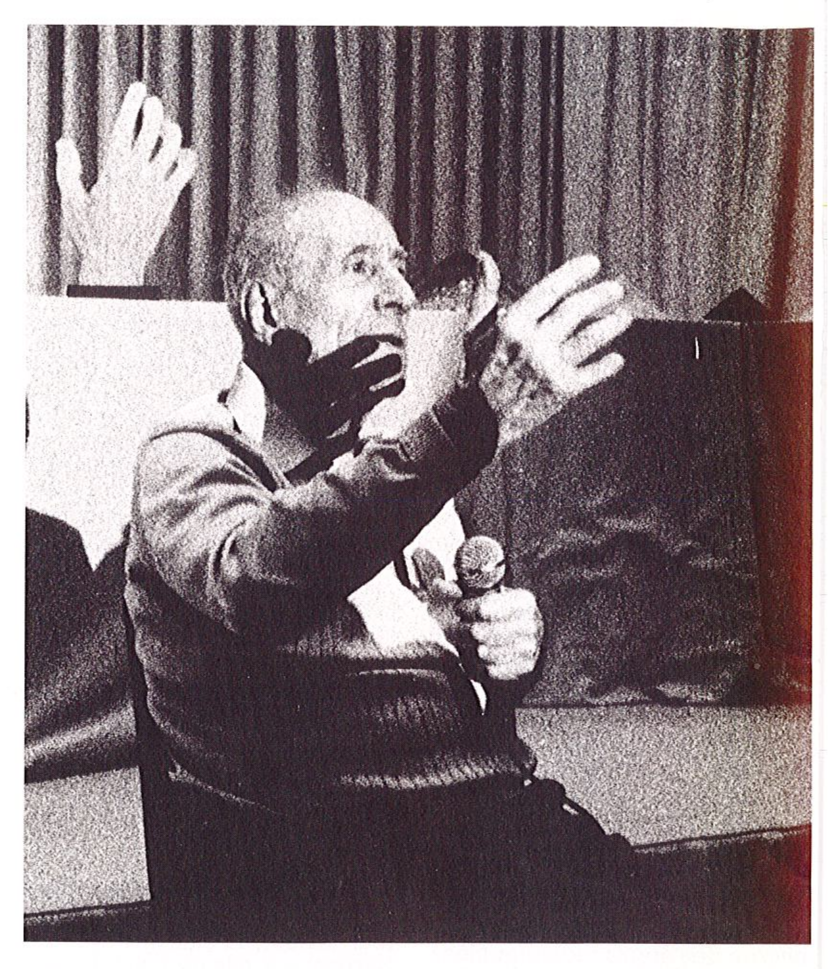
La mise au point de ce capteur est une nouvelle étape vers la maîtrise de la qualité finale du produit.

Le développement industriel et commercial du coagulomètre — brevet INRA — a été cédé à la SERES (Société d'Etude et de Réalisation d'Equipements Spéciaux) ; il a été présenté dans sa version commerciale au salon du GIA (Génie Industriel et Alimentaire) et a reçu le prix du développement industriel « capteur » au concours international 1988 « Innovation et technologie alimentaire ». (Presse Informations INRA n° 129 - Octobre 1988).

(*) Station expérimentale laitière de Poligny, Yolande Noël.
(**) Rassemblement sous forme de petits flocons des particules d'une solution.

DIFFUSER ANIMER PROMOUVOIR

Jean Painlevé : biologiste et cinéaste, réalisateur de plus de deux cents films sur des thèmes scientifiques. Photo Daniel Renou



Etats généraux de la culture scientifique, technique et industrielle

A l'automne 1989, une multitude d'actions concertées, convergentes mais délocalisées seront organisées. Elles seront animées par un comité de pilotage constitué par les directions ministérielles concernées de la Recherche, la Culture, l'Education et la Jeunesse et Sports, des représentants de la Cité des Sciences et de l'Industrie de la Villette, de l'AMCSTI (Association des Musées et Centres pour le développement de la Culture Scientifique, Technique et Industrielle), de « Science Musée Média », de « Musée Homme Société » ...

En rappelant les enjeux de société dont la Culture Scientifique, Technique et Industrielle est porteuse, l'objectif de ces Etats Généraux est d'évaluer le chemin parcouru et d'apprécier les chances et les difficultés rencontrées.

Trois temps ont été prévus :

- Dans chaque région : tenue d'un colloque de deux jours au moins :
  - . un jour entre professionnels de la CSTI
  - . un jour avec élus, décideurs, représentants du public, presse ...

Ces colloques débattront sur des thèmes présélectionnés permettant d'élaborer les questions vives et d'évoquer des pistes de réflexion. Ils se tiendraient en octobre 1989.

- Dans chaque région et de manière la plus délocalisée possible, organisation de manifestations, fêtes, portes ouvertes, expositions, festivals, foires ... qui entraînent le grand public à rencontrer et à connaître les sciences et les techniques et à réfléchir sur leur place dans sa vie quotidienne présente et future. Ces manifestations seraient concentrées dans la deuxième quinzaine de novembre 1988 et bénéficieraient d'une campagne médiatique nationale.

- Les 4, 5, 6 décembre 1989 un colloque national à la Villette ferait la synthèse des problématiques régionales tant au plan professionnel qu'au plan d'un grand public. Ce millier de congressistes délégués des régions mais aussi experts internationaux cristalliserait leurs réflexions dans un Livre Blanc, bilan et perspectives.

Dans chaque région, le Comité de Pilotage a désigné un coordonateur pour susciter et favoriser les initiatives et les coopérations, faire circuler l'information et assurer un minimum d'intendance. Leurs noms ont été communiqués aux Présidents de Centre, par la DIC. L'ensemble de ces actions régionales sera coordonné par l'AMCSTI qui, préparera la synthèse des réflexions régionales en vue de contribuer à la réussite du colloque national.

Expositions

Salon de l'Agriculture 5-12 mars 89

Le thème présenté par l'INRA cette année concerne l'amélioration génétique des animaux, des végétaux et des microorganismes.

Variabilité naturelle

Le brassage de l'information génétique au cours des cycles de reproduction et les mutations qui peuvent se manifester se produisent au hasard. Par la suite seules se maintiennent les combinaisons génétiques les plus favorables. L'introduction d'espèces sauvages, de races éloignées, induit des caractères nouveaux intéressants.

Exploitation la variabilité : pourquoi ? comment ?

Les objectifs de l'amélioration génétique

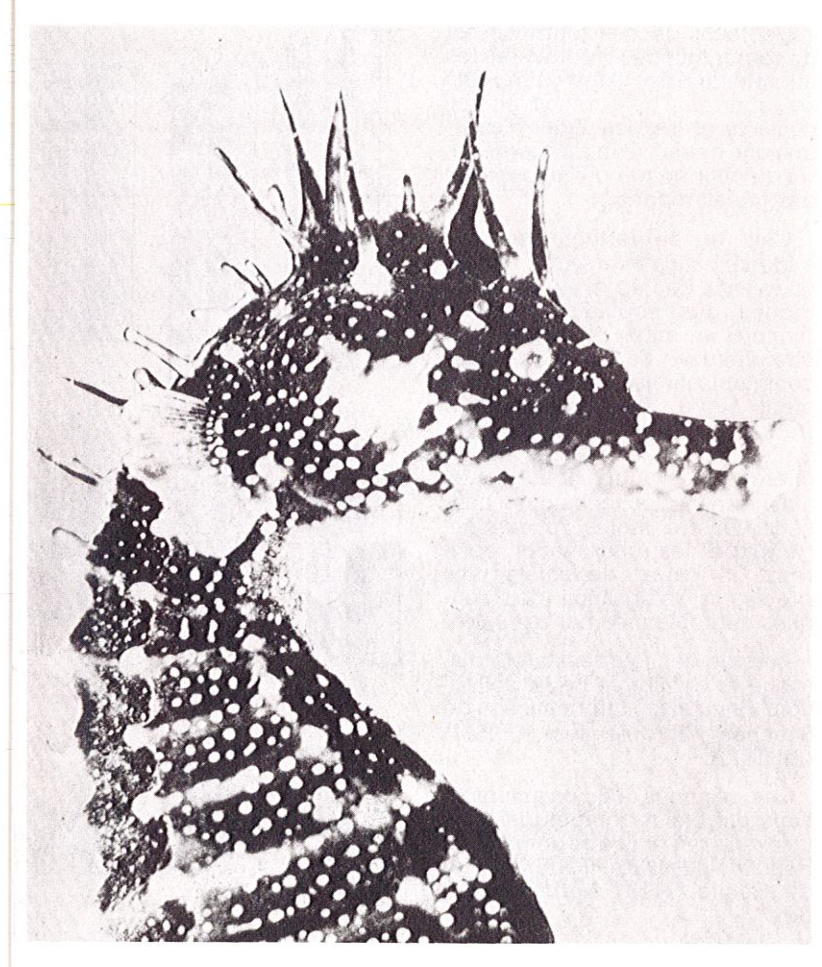
Trois exemples d'amélioration végétale illustrent sur le stand les objectifs actuels de la sélection :

- une meilleure **transformation :** collections de blé sélectionnés au cours des 50 dernières années ;
- une plus grande **qualité :** arbre généalogique ayant abouti à la création d'une nouvelle variété de pomme ;
- une nécessaire **diversification :** endive rouge.

Les stratégies

Les méthodes traditionnelles de génétique classique, croisements et sélection d'individus performants, permettent d'exploiter la variabilité à l'intérieur d'une ou de plusieurs populations.

« L'Hippocampe », film de J. Painlevé, 1934.



L'informatique a apporté son aide à la gestion de plus en plus massive d'informations multiples : suivi des index de sélection des taureaux améliorateurs, par exemple.

Les nouvelles techniques utilisées — cultures de cellules, de tissus, insémination artificielle, transfert d'embryons, analyses des gènes... — issues de disciplines fondamentales (physiologie, biochimie, biologie moléculaire, etc...) contribuent à l'accélération des étapes de l'amélioration génétique. Elles trouvent leur application aussi bien dans les règnes animal et végétal que dans celui des microorganismes.

Résistance au mildiou de la laitue : des résistances ont été identifiées chez des espèces sauvages mais le croisement entre ces espèces et la laitue cultivée aboutit à des graines incapables de germer ; grâce à la culture *in vitro* d'embryons immatures, on obtient dans certaines conditions la regénération de plantes résistantes au mildiou.

Création de lignées pures de piment : les anthères contenant les graines de pollen sont mises en culture *in vitro* et permettent de régénérer des plantes à un seul stock de chromosomes (haploïdes) ; ces plantes seront des lignées pures qui n'auraient été obtenues classiquement qu'au bout de neuf générations.

Les anomalies chromosomiques du porc : l'analyse microscopique des chromosomes du porc a mis en évidence l'existence d'une anomalie héréditaire aboutissant à une « non viabilité » des embryons ; on peut donc repérer les verrats porteurs de cette anomalie afin de les éliminer des schémas de sélection.

Les meilleurs souches de microorganismes (levures, bactéries...) sont maintenant sélectionnées pour leur utilité en agriculture et agro-alimentaire.

Nouvelles approches

Des recherches récentes s'orientent vers des combinaisons inédites associant l'information génétique appartenant à deux espèces différentes, voire deux règnes différents. Ainsi l'expression d'un gène de bactérie devient possible chez une plante ou un animal. Certes de nombreuses interrogations sont loin d'être résolues notamment la stabilité du gène transféré dans un organisme et dans sa descendance, ou encore l'éventuelle dissémination du gène transféré à d'autres espèces et son contrôle.

Ces travaux permettent de mieux comprendre les principales fonctions biologiques et leurs éventuels dérèglements, de créer des espèces manifestant des caractères nouveaux, dans le domaine végétal, animal et celui des microorganismes :

- tabac transgénique résistant au virus de la mosaïque du concombre ;
- colza résistant à un herbicide ;
- souris transgéniques pour une lactalbumine bovine ;
- bactéries lactiques résistant aux bactériophages.

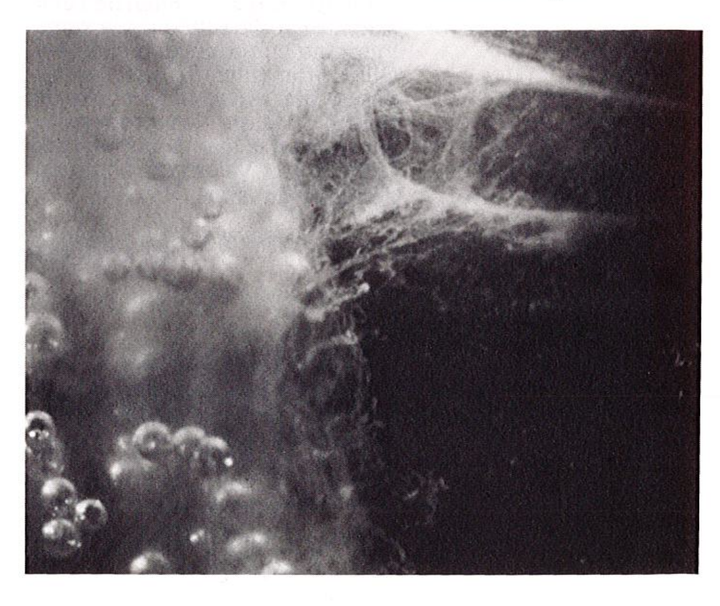
Le maintien de la variabilité génétique

La sélection conduit inévitablement à faire un tri et donc à éliminer certains individus ou caractères ; ce qui menace à long terme le potentiel d'amélioration. Préserver la variabilité est une nécessité qui a conduit à la mise au point de nouveaux schémas d'amélioration génétique et à la constitution de banques de ressources génétiques.

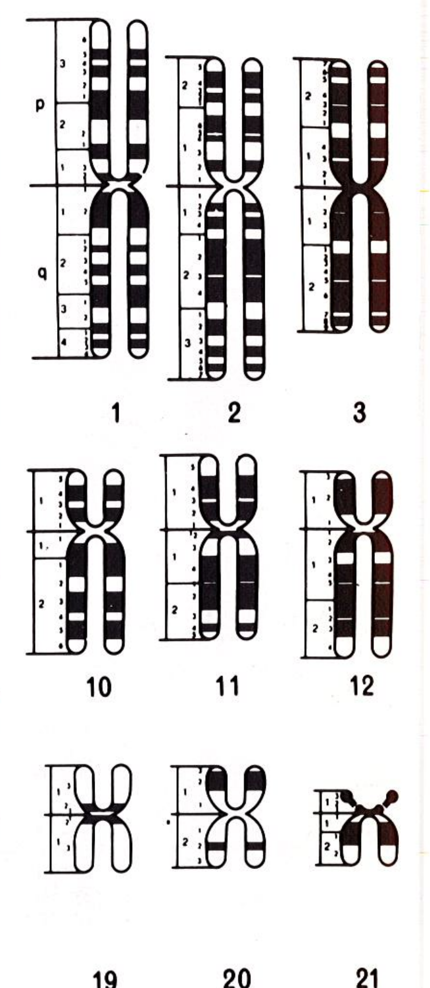
De nombreuses techniques d'amélioration génétique ont été exposées sur le stand INRA : culture *in vitro*, culture d'anthères, cultures d'embryons immatures, ainsi que des instruments de laboratoire : hotte à flux laminaire, etc....

Ces thèmes ont été présentés par des panneaux, films, fiches, dossiers, ouvrages récents. Des chercheurs de l'INRA ont été présents.

Extraction de l'ADN.
Photo David Tepfer



Représentation schématique des chromosomes humains (Conférence de Paris, 1971). (Colloque « Standardisation des caryotypes »).



Colloques

Une rubrique « manifestations » signalant les expositions, les colloques, les congrès, les séminaires, ... est accessible sur minitel code 3616 INRAINFO. Elle donne les informations suivantes : thèmes, dates, lieu et contacts.

Nous souhaitons vivement que chacun contribue à la mise à jour de cette nouvelle rubrique minitel, ainsi qu'à celle de « l'INRA mensuel », par écrit, par téléphone, par messagerie, par telex, par télécopie, ...

Techniques nouvelles de production du lait

Dans le cadre de l'exposition « Mille Milliards de microbes » qui s'est terminée le 13 novembre à Arc-et-Senans (voir INRA-Mensuel de juillet 1988), des journées d'animation autour de l'exposition ont été organisées sur le thème des biotechnologies.

L'INRA (la DIC et le centre de Dijon) a participé à l'organisation de deux colloques en collaboration avec l'Université ouverte de Franche-Comté et de l'ANVAR. Le premier a été signalé dans « INRA mensuel » nº 40. Le second avait pour thème : « Techniques nouvelles de production et de transformation du lait » (9 novembre), sous la présidence de Jacques Poly. Intervenants. Jean-Pierre Ozil (Jouy) : « Les manipulations du développement : balayage des techniques d'avenir ». Yves Chillard (Theix) : « Bilan de l'utilisation expérimentale de la somatotropine en production laitière ». Gilles Fromentin (Direction scientifique des IAA) : « Les nouveaux produits laitiers, les produits de substitution ». Jean-Louis Maubois (Rennes) : « Valoration non traditionnelle du lait ».

Jean-Pierre Longchamp
CCST - Dijon

Réunion des microbiologistes de l'INRA

La huitième réunion des microbiologistes de l'INRA s'est tenue les 6 et 7 octobre dernier à Port Leucate dans l'Aude.

L'objectif de ces journées est de réunir loin des laboratoires les microbiologistes des différents secteurs afin de promouvoir les contacts et les échanges d'informations autour d'un thème général développé par des exposés et des tables rondes.

Cette année, le thème retenu : « Identification et mesure, *in vitro* et *in vivo*, des activités physiologiques des populations microbiennes », attira plus de 110 chercheurs. Le nombre des communications fut particulièrement élevé. Cette rencontre a permis à chaque participant, de s'informer sur les thèmes de recherche des autres laboratoires ainsi que sur les techniques utilisées. Quatre tables rondes ont regroupé les chercheurs désireux de parler de sujets plus précis, la valorisation des souches microbiennes par exemple.

Lors de ces journées a été distribué le Catalogue de la Collection Française Informatisée de Souches Microbiennes (CFISM) de l'INRA.

Les résumés des communications ont été regroupés dans un fascicule qui peut être demandé à René Moletta INRA, Bd du Général de Gaulle, 11104 Narbonne cedex.

A.I.P. « Tissu adipeux »

L'A.I.P. « Tissu Adipeux » de l'I.N.R.A., pour laquelle des crédits avaient été débloqués en 1984 et 1985, a pris fin avec l'année 1988. A cette occasion, un symposium final d'évaluation a eu lieu à la fin du mois de Novembre dans l'Amphithéâtre du Bâtiment des Biotechnologies à Jouy-en-Josas (78). Environ 50 personnes, contractants et membres INRA-CNRS et INSERM du Comité Scientifique, ont participé à cette réunion à laquelle M. Mauléon et M. Paillotin étaient présents.

Dans ce contexte, le Pr A.G. Goodridge du Département de Biochimie de l'Université d'Iowa (U.S.A.) a, dans un premier temps, présenté une conférence dont le titre était : « Structure and regulation of the avian gene for fatty acid synthase ». Ensuite, les responsables des 12 projets de recherche retenus dans le cadre de l'A.I.P. ont présenté les résultats des laboratoires contractants.

Le rapport du Pr. A.G. Goodridge et les résumés des travaux seront publiés en 1989 dans la revue « Reproduction - Nutrition - Développement » (INRA, ELSEVIER).

L'avenir des biotechnologies 3e journée scientifique du centre de Jouy

La 3e Journée Scientifique du Centre de Jouy a eu lieu le Mardi 20 décembre 1988. Le thème retenu cette année était l'avenir des Biotechnologies.

La matinée était consacrée à la présentation de cinq conférences concernant : le génome, l'apport des Biotechnologies dans le secteur végétal, dans le domaine de la fabrication des vaccins, la génétique microbienne et l'embryologie. Environ 300 personnes, pour l'essentiel du Centre de Jouy, ont participé à cette réunion organisée dans la salle du Vieux Marché mis à disposition par la Municipalité.

L'après-midi, à la suite d'une séance libre de présentation de 35 posters se rapportant aux différentes activités du Centre, une

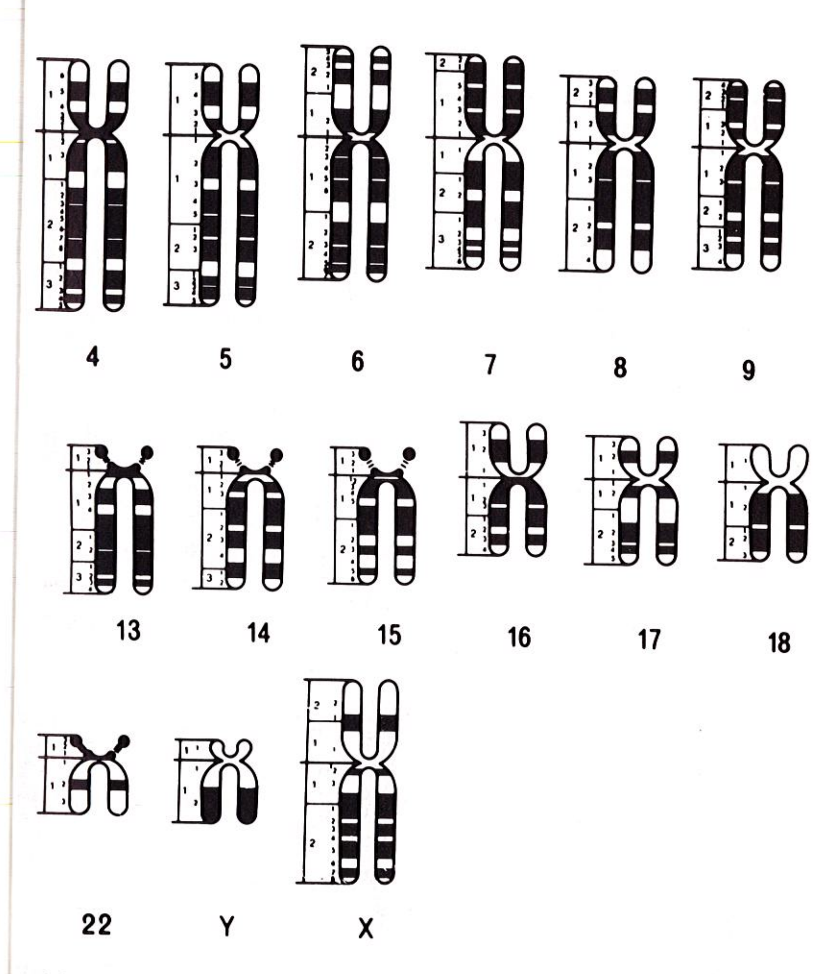


table ronde a réuni environ 130 personnes. En présence de M. Mauleon et M. Paillotin, les responsables des différentes unités ayant récemment intégré le bâtiment des Biotechnologies, ou devant le faire prochainement, ont pu présenter leurs activités.

Y. Demarne
Président du Centre de Recherche de Jouy-en-Josas

Développement et fonction des organes reproducteurs, 23-25 mai 1989, Domaine de Seillac (Tourraine). Contacts : N. Josso, unité 293, INSERM, hôpital des Enfants Malades, 75743 PARIS cedex 15. Tél. : 42.73.88.93.

Génétique moléculaire des rotavirus, 20-21 avril 1989, Jouy-en-Josas. Organisé par l'INRA et la Fondation Mérieux. Contacts : J. Cohen INRA Centre de Recherches de Jouy, Domaine de Vilvert, 78350 Jouy-en-Josas. Tél. : 34.65.21.21.

Multiplication, Différenciation et Transformation Cellulaires (15e réunion scientifique annuelle), 24-26 mai 1989, Paris (Grand amphithéâtre de l'Institut Pasteur). Contacts : Paule Martel, INRA Laboratoire des sciences de la consommation, 78350 Jouy-en-Josas. Tél. : 34.65.22.54.

Herbicids in forestry, 22-26 mai 1989, Nancy. Contacts : H. Frochot, INRA Centre de Recherches de Nancy, Champenoux, 54280 Seichamps. Tél. : 83.39.40.41.

Colza 1989, 15-16 juin 1989, Dijon, Rassemblement de tous les partenaires européens de la filière colza. Contacts : Michèle Troizier DIC Paris.

Le bien-être des volailles, (3e symposium européen), 11-14 juin 1989, Tours. Contacts ; J.M. Faure, A. Mills, Recherches Avicoles, Centre de Recherches Tours-Nouzilly 37380 Monnaie. Tél. : 47.42.77.00.

Microbiologie des poecilothermes, (colloque international), 10-12 juillet 1989, Paris. Organisé par l'INRA, le CNERNA et le CNRS. Contacts : Annie Hilaire, CNERNA, 11, rue Jean-Nicot, 75007 Paris. Tél. : 42.75.93.24.

Standardisation des caryotypes des animaux domestiques, (IIe conférence internationale), 22-26 mai 1989, Jouy-en-Josas (amphithéâtre des biotechnologies). Les participants au VIIIe Colloque de Cytogénétique des animaux domestiques, qui a eu lieu à Bristol en juin 1988, ont demandé au laboratoire de cytogénétique de Jouy d'organiser la IIe conférence internationale de standardisation des caryotypes des animaux domestiques. Ainsi 12 ans après « la conférence de Reading » nous avons la charge de préparer des caryotypes standards, obtenus par différentes méthodes de marquage, pour chaque espèce domestique. Ces caryotypes standards seront adoptés par l'ensemble des laboratoires et serviront de référence pour la description des anomalies et pour les travaux de localisation des gènes sur les chromosomes (cartographie génique).
Contacts : Paul Popescu, Laboratoire de Cytogénétique Jouy-en-Josas. Tél. : 34.65.26.70.

Biomembranes et Nutrition (Colloque international), 12-14 juin 1989, Paris. Nutriments affectant la composition lipidique et les propriétés des membranes cellulaires. Comité patronné par le ministère de la Recherche et de la Technologie, le CNERNA, l'INRA, l'INSERM, l'ITERG et avec le concours de l'APRIA. Président du comité : C. LEGER. Tél. : 34.65.23.21. Contacts : Apria, 35, rue du Général Foy, 75008 Paris. Tél. : 42.93.19.24.

Société Française des Neurosciences (3e colloque national), 9-12 mai 1989, Montpellier. Organisé par la Sté Française des neurosciences, le CNRS, l'INSERM, l'INRA. Contacts : J. Bockaert Centre CNRS-INSERM de Pharmacologie-Endocrinologie, rue de la Cardonille, 34094 Montpellier Cedex 2. Tél. : 67.54.37.18.

Additifs alimentaires (Food Additives of natural origin), 31 mai-2 juin 1989, Plovdiv (Bulgarie), Contacts : Prof. Kratchanov, Union of Chemistry and Chemical Industry, Rabovski str. 108, Sofia 1000 Bulgarie.

Eurofood Chem V, 27-29 septembre 1989, Versailles. Contacts : Christiane Mercier, BSN 7 rue de Téhéran, 75008 Paris.

Les sytèmes experts et leurs applications (IXe journées internationales), 29 mai-2 juin 1989,

Avignon. Patronnées par l'European Coordinating Committee for Artificial Intelligence — ECCAI — et l'Association de Recherche Cognitive ARC. Contacts : Jean-Claude Rault, 269-287 rue de la Garenne, 92000 Nanterre. Tél. : 47.80.70.00. Télex 612469 F.

Pesticides dans le sol et les plantes, (VII[e] symposium international), 31 mai-2 juin 1989, Alicante (Espagne). Contacts : Paul Jamet. Tél. : 30.83.31.08.

Maîtrise des risques en biotechnologie, 24-26 avril 1989, Grenoble. Forum organisé par Adebio. Contacts : P.M. Vignais, Biochimie microbienne DRF CENG 85 X 38041 Grenoble cedex. Tél. : 76.26.03.54.

Les pratiques de communication scientifique publique, (rencontres internationales), 10-12 mai 1989, Poitiers. Contacts : P. Fayard, LABCIS-UFR Sciences, 40 avenue du recteur Pineau, 86022 Poitiers Cedex. Tél. : 49.46.26.49.

Les argiles (AIPEA) (9[e] conférence internationale), 28 août-2 septembre 1989, Strasbourg. Contacts : Institut de Géologie, 1 rue Blessig, 67008 Strasbourg.

Le stress, (séminaire) 3-7 juillet 1989, Montpellier. Contacts : Icarda, A. Conesa, INRA Centre de Recherches de Montpellier ENSA, Place Viala, 34060 Montpellier cedex.

Statistique (21[e] Journées), 22-26 mai 1989, Rennes. Contacts : Association des statisticiens et utilisateurs. Société Française de Biométrie (M. Le Calve) Laboratoire d'analyse des données, Université de Rennes H.B. 35043 Rennes cedex.

Risques épidémiogènes liés à l'utilisation des eaux usées et des boues, 7-8 mars 1989, Nancy. Contacts : M. Schwartzbrod, Faculté de pharmacie, 5, rue A. Lebrun, 54000 Nancy.

La contribution de la chimie dans nos sociétés modernes (journées Franco-Allemandes), 27-28 avril 1989, Strasbourg. Contacts : Franco German Chemistry EHICS - Secrétariat, 1, rue Blaise Pascal, 67008 Strasbourg cedex. Société Française de Chimie Congrès, C. Iannarelli, 250 rue St Jacques, 75005 Paris.

Ecologie (5th European Ecology Symposium), 25-29 septembre 1989, Siena (Italie). Contacts : Prof A. Renzoni « Dipartimento di biologia ambientale » via delle cerchia, 3, 53100 Siena.

Biomass for Energy and Industry, 9-13 octobre 1989, Lisbonne. Contacts : AIE « Agro Industria Energia » Sede operativa, Via Belvedere, 13, 50015 Grassina (Firenze) Italy.

L'industrie chimique mondiale en l'an 2000 (11[e] forum international de la Chimie Europe/Etats-Unis/Asie), 14-15 mars 1989, Paris. Contacts : Maison de la Chimie, 28, rue St Dominique, 75007 Paris.

Atout Pois (journée nationale sur les protéagineux), 9 février 1989, Paris, Contacts : « Atout Pois » ITCF, 8 avenue du Président Wilson, 75116 Paris.

Irrigation (Scheduling of irrigation for vegetable crops under field condition), 5-9 juin 1989, Maratea -Potenza (Italie). Contacts : Docenti Degli Institui di Agronomica e di Ortogloricoltura, Universita degli studi della Basilicata, Potenza (Italie).

Editer lire

Quel temps de travail pour les agriculteurs ? INRA Sciences Sociales, n° 6, novembre 1988, 4 Pages, INRA Service des Publications, Versailles. La diminution du nombre des travailleurs par exploitation, l'accroissement corrélatif de l'usage du capital et l'augmentation très rapide de la productivité du travail caractérisent les transformations des conditions de production agricole depuis quanrante ans. Quel a été l'effet de ce processus de modernisation sur la durée et les rythmes du travail annuel des agriculteurs ? La crise a-t-elle poussé les agriculteurs à travailler davantage et contribué ainsi à creuser l'écart entre leurs conditions de travail et celles des autres catégories sociales ? Pour répondre à ces questions, il faut préciser le contenu du travail agricole et élaborer des instruments permettant d'en mesurer la durée annuelle, tout en tenant compte du caractère non salarié de l'activité agricole. Deux recherches menées à l'INRA abordent ces thèmes selon des approches et des préoccupations différentes : l'une, fondée sur une enquête dans un département, mesure et étudie le travail sous l'angle de l'emploi du temps ; l'autre analyse la durée et les rythmes du travail familial à partir de deux enquêtes nationales. (A. Lacroix, A. Mollard, INRA-IREP, Grenoble).

Eutrophisation, régénération des lacs, qualité de l'eau et effets biologiques (Europhiciation and lake restoration water quality and biological impacts). Actes du symposium Franco-Suédois (anglais-français), Thonon les Bains, 10-12 juin 1987 :Dans le monde entier, l'eutrophisation des lacs constitue une sérieuse menace en raison des graves répercussions qui s'exercent en particulier sur la production d'eau potable, la pêche et les activités touristiques. Au cours de ce colloque ont été confrontées les connaissances et expériences acquises tant en Suède qu'en France dans le domaine de la qualité des eaux, du fonctionnement de l'écosystème lacustre et du devenir du cheptel piscicole lors de la phase d'eutrophisation croissante et lors de la restauration des lacs, après la mise en place de divers systèmes visant à limiter efficacement les apports en éléments fertilisants dans le milieu lacustre. Commande : Balvay Gérard (Editeur), Institut de Limnologie INRA, 75 avenue de Corzent, BP 11, F 74203 Thonon les Bains. 160 F frais compris.

Cahier des Techniques de l'INRA, bulletin de liaison interne, n° 19, octobre 1988, gratuit.

Liste par rubriques des articles parus dans les N° 12 à 18. Amélioration de la technique de comptage des bactéries par microscopie en épifluorescence. Etude préliminaire sur la détermination du poids des bovins par méthode morphométrique. Le plant mycorhizé INRA/ANVAR ; un outil pour la relance de la trufficulture. Réalisation d'une armoire d'analyse de gaz pilotée par ordinateur. Information et automatisation du calcul de la digestibilité des aliments pour ruminants.

M. Bonnet, INRA Centre de recherches de Clermont-Theix, St Génès Champanelle, 63122 Ceyrat.

Les lignées maigres de volailles (Leanness in domestic birds, symposium international). Tours Août 1987. B. Leclercq, C.C. Whitehead. INRA-Butterworth, 1988, 304 pages, 65 livres.

Bioclimatologie des ruminants domestiques en zone tropicale. P. Berbigier : INRA, Service des Publications, 1988, 95 F.

Régénération des lacs.
Thonon-les-Bains, lac Léman.
Photo Jean-Claude Druart



Spécialisation régionale en agriculture - Substituabilité des facteurs - Freiner l'intensification ? - Villes et campagnes. Cahiers d'Economie et Sociologie Rurales, INRA, service des publications, 3e trimestre 1988, nº 8, 110 pages, 120 F.

Marché européen unique en 1992 - Marché multilingue - l'INRA et les langues étrangères. Kirsten Rérat, INRA, Service traductions, Jouy-en-Josas, 1988, 23 pages plus annexes.

Aspects méthodologiques de l'étude des comportements des pesticides dans le sol. (Versailles 16-17 juin 1988) Actes. Contacts : P. Jamet, Versailles, tél. : 30.83.31.08, 107 F + 20 F. expédition.

Recherches en technologie carnée à l'INRA (1983, 1984, 1985). Résumés détaillés des principaux résultats, tableaux, graphiques, photographies. INRA Service des Publications, 1988, 90 F.

Maladies de la tomate observer, identifier, lutter. D. Blancard. INRA, Services des Publications 1988, 232 pages, 295 F, jusqu'au 1/03/89 ; 345 F.

Histoire des pédologues et de la science des sols. J. Boulaine, INRA, Service des publications, 1988, 285 pages, 110 F.

De la touffe d'herbe au paysage : troupeaux et territoires, échelles et organisations, Seminaire organisé par le groupe « Ecologie » du Département SAD. Ed. B. Hubert, N. Girault. Viens (Vaucluse), 13-14 janvier 1983, INRA Service des Publications, 1988, 336 pages, 150 F.

Les insectes parasitoïdes (anglais-français), groupe de travail européen, Lyon, 7-10 septembre 1987, M. Bouletreau, G. Bonnot Ed. les colloques de l'INRA, nº 48, Service des Publications, 1988, 90 F.

Bernard Lambert, 30 ans de combat paysan. Y. Chavagne Ed. La Digitale, 1988, souscription 95 F, prix 120 F, s'adresser à : Association Bernard Lambert - Le Bourdonnay -Pannecé -44440 Riaillé.

L'érosion des sols de vignoble document de vulgarisation qui traite à la fois des manifestations actuelles du phénomènes dans le vignoble, des mécanismes qui les régissent et des solutions à mettre en œuvre pour y remédier, tant à l'échelle de la parcelle qu'au niveau des bassins versants. Service viticole, Chambre d'agriculture BP 12, 71010 Macon cedex, 30 F.

Récolte et traitements du sang des abattoirs : Description des procédés. Bruno Houlier : CEMAGREF-DICOVA Service Diffusion, BP 22, 92162 Antony cedex. 148 pages, 195 F. ■

INRA PARTENAIRE

L'activité contractuelle de l'INRA Bilan 1988

Pour illustrer la nouvelle rubrique « INRA Partenaire », il a paru intéressant de porter à la connaissance de tous le Bilan, qui vient d'être dressé par le Service Juridique, des contrats conclus en 1988.

1. Le nombre total des contrats de toute nature (1) traités par le SJC s'est élevé en 1988 à 742, soit 12 % de plus qu'en 1987 (667).

Ce chiffre de 742 contrats doit être manié avec prudence, puisqu'il inclut des documents contractuels d'importance très variable (exemple : contrats de sous-traitances et avenants sont comptabilisés au même titre que les contrats correspondant à des nouvelles collaborations initialisées en 1988).

2. Ainsi, sur les **280 « contrats »** répertoriés **avec le secteur privé** (2), il est à noter que :

- 79 correspondent à des contrats de recherches nouveaux ;

- 49 sont des avenants à des contrats de recherches antérieurs pour lesquels la collaboration s'est donc poursuivie ;

- 26 nouveaux contrats de bourses co-financées ont été conclus en 1988 avec le seul secteur privé (ce qui conduit à un total de 38 contrats de bourses co-financées avec le secteur privé à l'échéance 1988) ;

- Le solde étant constitué des contrats de prestations de service traités à l'échelon du siège (> 50 KF), des contrats de sous-traitance ou divers.

3. Mention à part doit être faite de 25 contrats de licence signés en 1988 (12 sur savoir-faire, 6 concernant des logiciels, 7 des Brevets) (3).

Ce nombre ne tient pas compte des projets dont la négociation a débuté en 1988.

Bien sûr, il existe beaucoup d'autres formes de collaborations que les contrats, que celles-ci soient « structurées » (exemple : Groupements Scientifiques, Labos associés, GIP...) ou plus informelles (exemples : consultance).

Qui plus est, l'intégralité des contrats ne remonte pas (fort heureusement) au siège. Ainsi, par exemple, des contrats de Prestations de Service signables localement. (On peut d'ailleurs regretter que, dans ce cas, aucune information synthétique ne nous parvienne... pour l'instant du moins !).

Il ne faut donc pas accorder à ces quelques données chiffrées plus d'importance qu'elles n'en ont. Elles témoignent cependant de la vigueur de notre politique contractuelle et du rôle croissant pris par les contrats, dont il ne faut pas négliger « l'appoint » qu'ils peuvent constituer — en termes de ressources — pour certaines unités.

A cet égard, il n'est pas inintéressant que soient rappelés les fondements de notre typologie interne, les errements à éviter, les interrogations qu'elle peut susciter.

A suivre dans le prochain numéro...

Patricia Watenberg
Chef du service juridique
et du contentieux

(1) Ces contrats recouvrent les contrats d'aides publiques (Ministères notamment), contrats CEE, contrats Régions, prestations de service d'un montant supérieur à 50 KF, contrats de recherche, de licences, de sous-traitances...
(2) Cette notion a été prise au sens large, i.e non seulement les partenaires industriels, mais aussi groupements professionnels, offices de développement, associations, etc...
(3) Il peut être également intéressant de rappeler que l'INRA avait, fin 88, en portefeuille environ :
- 626 Brevets (extensions incluses),
- 123 Contrats de licences (Brevets et Savoir-Faire).

Bien entendu, ces données sont sujettes à fluctuation.

Bourses de thèse INRA

Résultats de la campagne 88

Soucieux de renforcer ses relations avec les divers partenaires économiques et de développer ses formations par la recherche des futurs cadres du secteur de l'agro-alimentaire, l'INRA mettait en place en 87 des bourses de thèse co-financées. Un autre lien naissait ainsi entre les acteurs économiques et la recherche. En répondant en nombre (*) à cette création, les entreprises, les interprofessions, les régions et autres collectivités locales ont confirmé leur témoignage de confiance en cette nouvelle possibilité de collaboration.

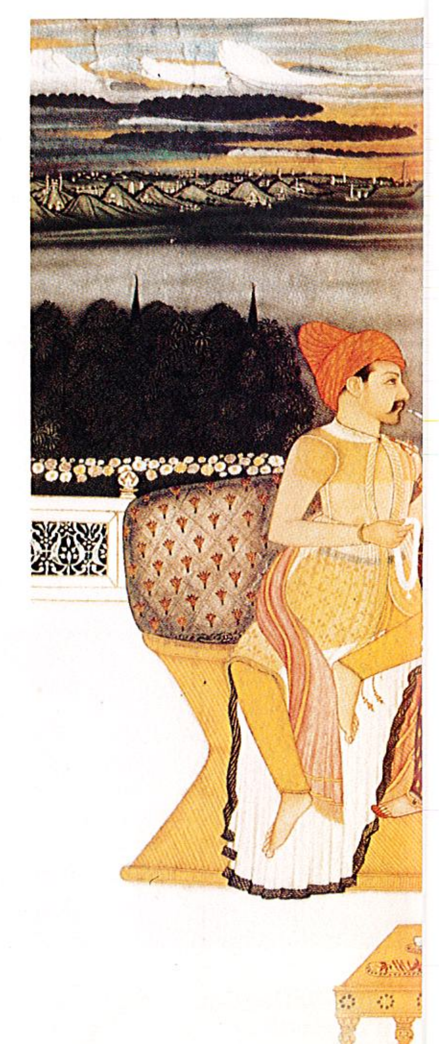
Les moyens propres de l'INRA devraient permettre à une soixantaine de jeunes par an, de préparer une thèse en 2 ou 3 ans dans les meilleurs conditions d'accueil et d'encadrement (montant de la bourse : 8 500 F brut/mois). Lors de la sélection 1988, il n'a pas été possible de répondre à tous les dossiers de qualité présentés à la commission d'agrément. 62 candidats ont été retenus sur les 139 présentés. Le tableau ci-dessous reprend le bilan des deux sessions 88 (6 juin et 24 octobre).

La campagne de sélection 89 commencera au début du printemps. Les demandes doivent transiter par les chefs de département pour avis.

Daniel Renou
Direction générale adjointe
chargée des questions scientifiques

(*) Le nombre de partenaires co-financeurs a pratiquement doublé en un an (52 en 87, 95 en 88).

Secteurs	Cofinancées			Non cofinancées	Total
	Régions Coll.locales	Industrie	Interprof. et autres		
Productions animales					
*Présélectionnés	6	14	7	12	39
*Sélectionnés	5	6	3	1	15
Productions végétales					
*Présélectionnés	2	12	13	25	52
*Sélectionnés	2	7	6	4	19
Ind.Agro.Alimentaires					
*Présélectionnés	4	7	7	3	21
*Sélectionnés	2	7	5	1	15
Milieu physique					
*Présélectionnés	3	6	9	3	21
*Sélectionnés	1	2	6	1	10
Sc.soc.Developpement					
*Présélectionnés	-	3	2	1	6
*Sélectionnés	-	2	1	-	3
Total présélectionnés	15	42	38	44	139
Total sélectionnés	10	24	21	7	62



Relations internationales

L'INRA et l'année de la France en Inde

L'année de la France en Inde est l'occasion pour l'INRA de mettre en place diverses manifestations qui permettront d'intensifier les échanges entre ces deux pays.

Dans cet esprit, il a été prévu deux séminaires scientifiques et une exposition.

Le premier à Puna (Inde 11 au 13 février), a abordé des sujets concernant des problèmes de reproduction bovine et de santé animale. La coopération avec la Bharatya Agro Industries Foundation (BAIF), qui a fait intervenir dès 1974 trois équipes de chercheurs de l'INRA (J. Asso, G. Luffeau, A. Paraf), contribue à l'amélioration de la production laitière. Elle a permis, par la formation dans nos laboratoires d'une trentaine de scientifiques, le fonctionnement d'une usine de production de vaccins et de plusieurs



Miniature, école de Lucknow (Inde), vers 1760.
Bibliothèque nationale, musée Guimet.
Catalogue de l'Exposition « A la Cour du Grand Moghol » 1986, pour l'année de l'Inde en France.

centres d'insémination artificielle, entrainant la création d'environ 2 000 emplois et, grâce à l'amélioration du cheptel, une meilleure alimentation pour des populations entières. Par ailleurs la France participe à des équipements spécifiques de ces structures.

Le deuxième avec l'Indian Council Agriculture Research, (du 1 au 4 mars à Mukteshwar, Inde), a abordé les problèmes liés à la bioclimatologie : évapo-transpiration — besoins hydriques — équilibre hydrique régional et climat. L'accord de coopération signé par M. Poly et M. Randhawa (directeur général ICAR) en 1987 permet chaque année d'accueillir des scientifiques Indiens, dans divers laboratoires de l'INRA. La bioclimatologie était un sujet particulièrement riche pour ce genre de manifestation. A cette occasion, a été annoncé le montage d'une station météorologique Française financée par l'INRA.

L'INRA participera également à l'exposition itinérante « Facettes du dialogue franco indien » qui débute début mars. Différents thèmes de recherche d'intérêt commun : maîtrise de la reproduction animale, congélation de sperme, transplantation embryonnaire, sexage et scission d'embryons, amélioration des oléagineux (tournesol, colza), y seront exposés avec la collaboration de la DIC.

Marc-Antoine Caillaud
Direction Scientifique des Relations Internationales

L'INRA et l'Agricultural and Food Research Council

Jacques Poly et William Stewart, Directeur Général de l'Agricultural & Food Research Council (Royaume-Uni) ont signé le 14 décembre 1988 à Paris un accord qui concrétise une coopération entre les deux instituts dans le domaine de la technologie et des sciences agronomiques.

Il existait déjà depuis un certain nombre d'années, un accord informel entre l'INRA, l'AFRC, le MAFF (ministère de l'Agriculture britannique) et le DAFS (département de l'Agriculture écossais), mais devant les difficultés que traverse actuellement l'AFRC, une formalisation de la coopération entre les instituts a paru importante à sa Direction.

Les nouveaux thèmes de coopération ont été définis dans le but d'obtenir une plus grande complémentarité des recherches et une meilleure position face aux programmes communautaires.

Parmi les thèmes de coopération prioritaires :

— la biologie moléculaire du blé,

— l'embryologie,

— le bien-être des animaux,

— les interactions pesticides/environnement,

— la sylviculture,

— l'hygiène alimentaire et la qualité des produits,

— les biotechnologies des industries agro-alimentaires (amylases, protéines de réserve, flaveurs des viandes, capteurs ...)

— l'utilisation des terres agricoles ...

Cet accord, d'une durée de cinq ans, sera suivi par un groupe de travail commun qui se réunira une fois par an et qui définira les orientations, surveillera la progression des activités et facilitera le développement de la coopération.

Anne Adda
Direction Scientifique des Relations Internationales

Milieux professionnels

Inauguration d'une chambre froide

Station de Melgueil. Montpellier.

PRO-MAIS et PRO-SORGHO sont deux associations (loi 1901) qui regroupent l'ensemble des établissements sélectionneurs de maïs et de sorgho en France. Elles ont collecté des fonds auprès des établissements sélectionneurs privés pour compléter une dotation du ministère de l'Agriculture, en vue d'offrir une chambre froide moderne à l'INRA dans la station de Melgueil-Montpellier. Leur but est de contribuer, en relation avec l'INRA, à toutes études et recherches approfondies pouvant apporter un soutien actif à l'amélioration des maïs et sorghos cultivés en France.

PRO-MAIS et PRO-SORGHO gèrent les crédits accordés par le ministère de l'Agriculture et le ministère de la Recherche et de la Technologie, destinés à financer des travaux réalisés par les établissements privés et l'INRA concernant la création de nouvelles variétés génétiques en lignées de maïs et sorgho.

Dans ce cadre, ces associations apportent leurs contributions actives aux Programmes « Ressources du Vivant » mis en œuvre par les pouvoirs publics.

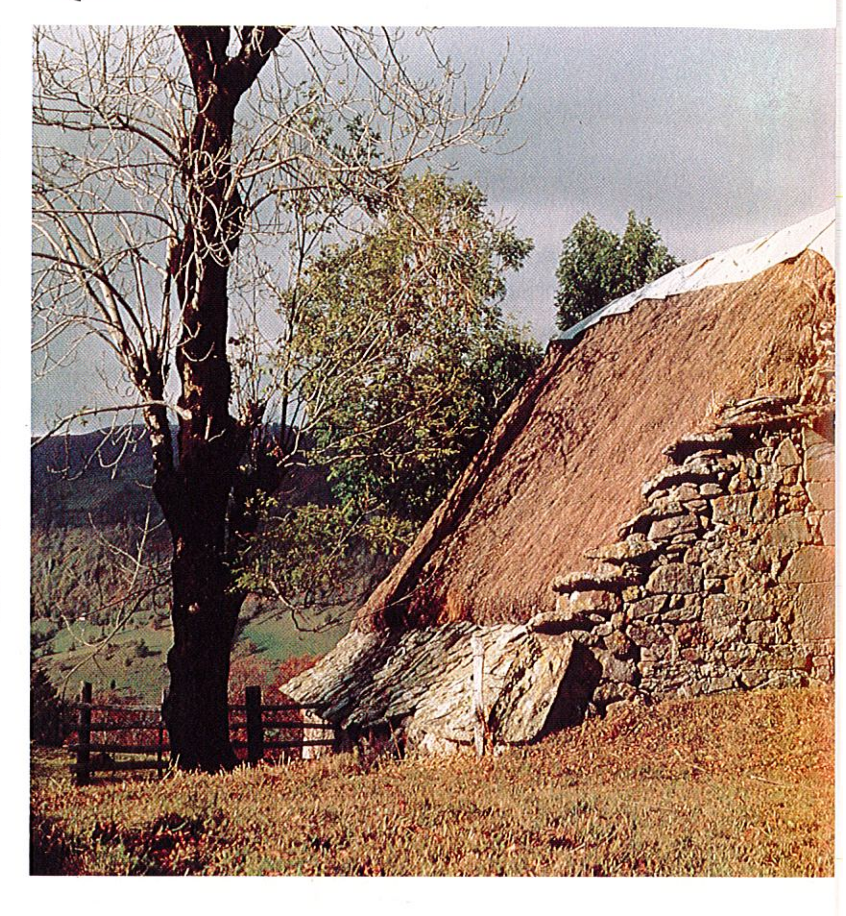
Régions

L'INRA à la recherche de la qualité

La 3e édition des « Leviers du Futur » a reçu la visite de plus de 20 000 personnes à Clermont-Ferrand entre le 25 et le 29 octobre 1988.

C'est une manifestation organisée par la municipalité et dont le but est de présenter les réalisations et les applications technologiques performantes de la région. Le Centre INRA de Clermont-Ferrand-Theix faisait partie des 44 exposants. Le thème du stand était : « l'INRA à la recherche de la qualité » qualité du blé et du pain,

« Buron », où l'on fabrique le Cantal.
Photo Louis Vidal



qualité du lait, du fromage et de la viande liées notamment à celle de l'alimentation du ruminant. Orgue à arômes, poulets vivants, pain, fromage et viande, logiciel INRAtion encadrés de panneaux explicatifs, sans oublier le questionnaire sur la qualité de la viande récompensé par un stylo INRA, (plus de 1.100 réponses !...) ont attiré de nombreux clermontois.

Sur le stand, Pierre Thivend Président du Centre, a accueilli Monsieur Hubert Curien, Ministre de la Recherche et de la Technologie ainsi que Monsieur R. Quilliot, sénateur-maire de Clermont-Ferrand.

Agri-Obtention était associé à la présentation de l'INRA.

Odile Bernard
CCST Clermont-Ferrand-Theix

Recherches soutenues par le Conseil régional Provence Alpes Côte d'Azur.

21 recherches INRA ont bénéficié en 1987 de ce soutien : sur les fruits, les légumes, les fleurs, les plantes aromatiques, médicinales et à parfum, la forêt méditerranéenne, les cultures sous abri, la défense des cultures, la maîtrise de l'irrigation. Elles sont regroupées dans un document appelé : « Recherches réalisées par l'INRA en 1987 » avec le soutien du Conseil régional Provence Alpes Côte d'Azur. INRA, Centre de Recherches d'Avignon et d'Antibes, 1988, 200 pages.

L'innovation en agroalimentaire

Le thème retenu pour la Foire Agricole de Tours qui s'est tenue du 15 au 19 septembre 1988 était « l'Agro-alimentaire ».

L'INRA avait été sollicité pour animer une partie du stand de la Chambre d'Agriculture d'Indre et Loire. Une quinzaine de panneaux ont permis d'illustrer les principales activités des unités de recherche du centre de Tours. Des projections vidéo ont été diffusées en continu durant toute la durée de l'exposition. Une permanence a répondu aux questions posées par le public et a remis aux personnes intéressées une nombreuse documentation. MM. Frobmentin (Direction des industries agro-alimentaires de l'INRA) et Stevens (recherches avicoles) ont présenté des exposés au cours d'une conférence-débat sur le thème « l'innovation en agroalimentaire ».

Journée d'Etude « Reproduction Avicole »

La station de recherches avicoles du centre de Tours a organisé le 22 novembre 1988 une séance de travail qui a rassemblé, sur le thème de la reproduction chez l'espèce poule, des chercheurs de l'INRA et une soixantaine de professionnels, sélectionneurs et accouveurs.

Parmi les différents thèmes abordés, celui du contrôle de la fertilité des mâles a été traité sous ses différents aspects : durée d'éclairement, programme alimentaire spécifique, amélioration générale du « management ».

Dans la perspective du développement de l'insémination artificielle, la gestion de la fertilité femelle passe par une connaissance approfondie des mécanismes de stockage des spermatozoïdes dans les voies génitales de la poule, de façon à déterminer la période de fertilité optimale en fonction du cycle de ponte. Par ailleurs, le développement d'un procédé mis au point à la station, de conservation du sperme à 4° C durant 24 heures ouvre d'intéressantes perspectives d'application pratique.

Yves Salichon
Recherches avicoles,
Tours

Divers

Appel d'offres

Allocations de recherche
du ministère de la Recherche sur l'Agronomie Tropicale.

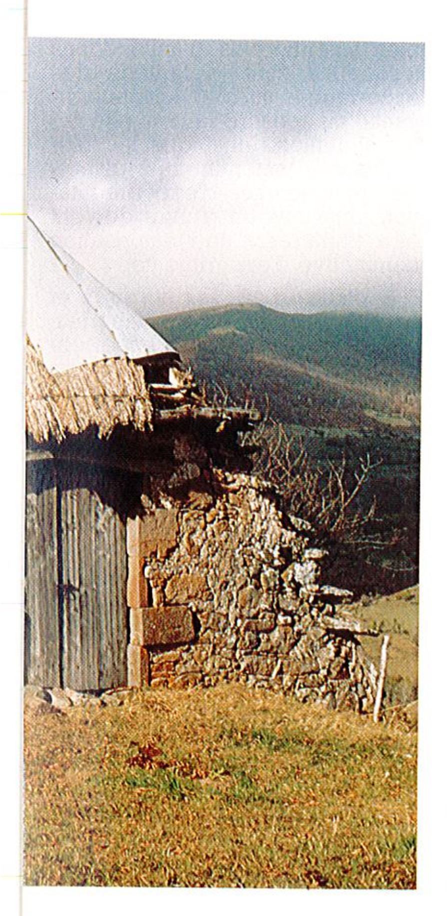
Un contingent particulier d'allocations de recherche sera réservé à la rentrée universitaire 1989 pour des thèses de doctorat concernant l'agronomie tropicale (7.000 F mensuel brut pour 2 ans + 1 an possible)

— date limite de dépôt des dossiers le 8 avril 1989

— voir le détail de l'appel auprès des chefs de département

— renseignements administratifs, Mme David au MRT. Tél. : 46.34.36.61.

TRAVAILLER A L'INRA



Orstom

Nomination, lors du conseil des ministres du mercredi 30 novembre 1988, de M. Michel Levallois, préfet hors cadre, qui devient président du conseil d'administration de l'ORSTOM* en remplacement de M. François Doumenge.

Un décret, paru au Journal Officiel du 27 novembre, confère à l'Orstom le statut d'un établissement public à caractère scientifique et technique (EPST). Le président n'a plus la charge de sa gestion et de son pilotage, désormais confiés au directeur général. Il est en revanche responsable de la politique générale de l'Institut ainsi que des relations avec les partenaires nationaux et étrangers et les organisations internationales intervenant dans son domaine d'activité. Aussi est-il prévu de faire entrer au conseil d'administration un représentant des affaires étrangères, et quatre personnalités d'autres organismes publics de recherche.

M. Gérard Winter a été nommé Directeur général de l'ORSTOM, le 14 février, à la place de M. Philippe Tenneson. Ancien élève de Polytechnique, il est entré à l'ORSTOM en 1967. ■

(*) Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération.

Conseil scientifique

24 Janvier à Paris.

Ordre du jour : • examen des Recherches menées en **Hydrobiologie.** • Etat d'avancement du bilan du travail du Conseil Scientifique.

Conseil d'administration

20 Décembre 1988, à Paris.

Ordre du jour : • bilan social, • charte de développement de l'INRA, • Société filiale de développement et d'exploitation, • approbation du GIP « Centre Régional de Recherches en Biotechnologies appliquées aux cultures maraîchères et légumières ».

Bilan Social 1987

Le premier bilan social de l'INRA, établi au titre de l'année 1987, est paru en novembre dernier. Disponible notamment au secrétariat de chaque service, il comporte les informations suivantes :

• les effectifs. • La rémunération. • L'hygiène et la sécurité. • Les conditions de travail. • La formation professionnelle. • Les relations professionnelles. • Les prestations familiales et l'action sociale.

Service du Personnel

Nominations

Direction Générale Adjointe Scientifique

Guy Paillotin a achevé son mandat de Directeur Général Adjoint chargé des questions scientifiques qu'il exerçait à l'INRA depuis 1984.

Il a été appelé au Commissariat à l'Energie Atomique pour exercer les fonctions d'Administrateur Général Adjoint.

Ingénieur Général du Corps des Mines, Docteur ès-sciences physique, **Guy Paillotin** est notamment membre du Conseil Supérieur de la Recherche et de la Technologie au ministère de la Recherche et de la Technologie depuis 1987.

Pierre Mauléon, est nommé Directeur Général Adjoint chargé des questions scientifiques. Ingénieur agronome et physiologiste animal, ancien Directeur de la Station de Physiologie de la Reproduction de Tours-Nouzilly, Pierre Mauléon est directeur des Productions Animales depuis 1981. Il conserve cette responsabilité. Ses liens avec le développement agricole sont nombreux : Président du Conseil Scientifique de l'ITOVIC, des Haras Nationaux, de l'Association Européenne de Transfert d'Embryons. Il est également expert officiel pour l'agrément des médicaments vétérinaires depuis 1976.

Direction Scientifique IAA

Jacques Adda, Directeur de Recherche, a succédé à **Christiane Mercier** à la tête de la Direction Scientifique des Industries Agro-Alimentaires, depuis le 1/11/1988. Entré à l'INRA en 1959, J. Adda, a créé le Laboratoire sur les Arômes de Dijon. Il a dirigé le Département « Technologie Laitière et Génie Industriel Alimentaire » dès sa création (1984). (S.J.C., N.S., nº 88-114, 7/11/1988).

Technologie Laitière et GIA

Guy Linden, Professeur de biochimie appliquée à l'Université de Nancy, a été nommé Chef du Département de Technologie Laitière et Génie Industriel Alimentaire à compter du 1/11/88 en remplacement de J. Adda. Le laboratoire universitaire dirigé par G. Linden a été associé à l'INRA le 1/01/87 (S.J.C., N.S., nº 88-114, 7/11/88).

Centre de Clermont-Theix

Pierre Thivend, qui était Président de ce centre, est nommé, à partir du 6/01/89, Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure Agronomique et de l'Ecole Nationale Supérieure Féminine d'Agronomie de Rennes. **Claude Malterre** Ingénieur de Recherche, lui succède. (S.J.C., N.S. nº 89-10, 13/1/89).

Centre de Corse

François Casabianca, ingénieur de Recherche, est nommé Président du Centre de Recherche de Corse, en remplacement de **François Lelièvre,** appelé à d'autres fonctions (S.J.C., N.S. nº 89-14, 17/01/89).

Conseil supérieur d'Hygiène Publique

Par arrêté du 3 novembre 1988 (JO du 5/11/88), cinq chercheurs de l'INRA ont été nommés membres du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France*, en raison de leurs compétences. Il s'agit de **Olivier Cerf, Marc Chambolle, Robert Ducluzeau, Pierre Dupuy** et **Gérard Pascal.** Ce dernier a été nommé, par ce même arrêté, président de la section « Alimentation » de ce Conseil.

(*) Instance consultative auprès du Ministre de la Santé, chargée de donner des avis scientifiques sur les problèmes qui touchent à la santé des citoyens notamment dans le secteur de l'alimentation.

Agence comptable

• A compter du 1er novembre 1988, **Denise Bienvenu,** est nommée Chargée de mission auprès du Directeur Général adjoint de l'INRA chargé des Affaires administratives et financières.

A ce titre, lui seront confiées des missions dans les domaines financier et comptable.

Dans un premier temps, elle mettra en place et conduira un programme de formation à l'intention des agents chargés de l'ordonnancement et de la comptabilité. Cette action sera menée en concertation avec les Secrétaires généraux (S.J.C., NS., no 88-119, 18/11/88).

Michel Jaillet, receveur-percepteur du Trésor, est nommé Agent Comptable de l'INRA à compter du 2 novembre 1988, en remplacement de **Denise Bienvenu.**

Département des services généraux et communs

• **Robert Divoux,** Secrétaire général du Centre de Recherche de Versailles, adjoint au Chef du département des services généraux et des services communs, est nommé Chef de ce département à compter du 1er janvier 1989, en remplacement de **Michel Sarrazin** Chargé de mission.

• A compter de la même date, **Jeanine Ouhayoun,** Secrétaire générale du Centre de Recherche de Toulouse, est nommée Adjointe au Chef du département des services généraux et des services communs (S.J.C., N.S., no 89-05, 9/1/89).

Service Juridique et du Contentieux

• A compter du 1er janvier 1989, **Chantal Boucher** est nommée Chargée de mission auprès du Directeur Général adjoint de l'INRA chargé des Affaires administratives et financières.

A ce titre, elle se verra confier la responsabilité de dossiers d'intérêt général concernant la vie collective de l'Institut et qui seront définis par le Directeur Général adjoint de l'INRA chargé des Affaires administratives et financières.

Dans l'immédiat, il est confié à Chantal Boucher la mission d'examiner l'ensemble des circuits et procédures régissant le remboursement des frais de déplacement afin d'en améliorer la fiabilité et l'efficacité.

Il lui est demandé par ailleurs de faire le bilan des actions menées en faveur du logement des agents de l'INRA et de proposer les éléments d'une nouvelle politique active en la matière.

Pour la réalisation de ses missions, l'intéressée pourra demander l'assistance des Directions, Services, Départements et Centres de recherches de l'Etablissement.

• **Patricia Watenberg,** est nommée Chef du Service juridique à compter du 1er janvier 1989, en remplacement de Chantal Boucher (S.J.C., N.S. no 88-127, 16/12/88).

Divers

Expérimentation animale

Une nouvelle réglementation en matière d'expérimentation animale vient d'être instituée*, à laquelle l'INRA doit se conformer.

Les grands traits de cette réglementation sont exposés dans l'Instruction S.J.C., N.S. no 88-123 du 13 Décembre 1988. Les modalités de sa mise en œuvre à l'INRA y sont précisées.

Cette nouvelle réglementation concerne essentiellement :

• d'une part, **les personnels** se livrant ou participant à des expériences sur des animaux vivants et les personnels affectés à l'hébergement, à l'entretien et aux soins des animaux. Les responsables scientifiques d'unités dans lesquelles sont pratiquées des expériences sur des animaux vivants, au sens de la nouvelle réglementation, ainsi que les responsables scientifiques directs des programmes d'expérimentation ainsi mis en œuvre doivent être titulaires d'une autorisation nominative d'expérimenter.

• d'autre part, **les stations et laboratoires** de l'INRA dans lesquels on pratique des expériences sur des animaux vivants. Ceux-ci doivent être agréés.

Par ailleurs, la provenance des animaux d'expérience fait elle aussi l'objet d'une réglementation particulière.

Ces trois points sont abordés plus précisément dans la note de service**.

Service Juridique et du Contentieux

(*) décret no 87-848 du 19 octobre 1987 et ses arrêtés d'application du 19 avril 1988.

(**) On peut rappeler que :

1) Les expériences sur animaux vivants ne sont autorisées que dans la mesure où elles sont nécessaires et où elles ne peuvent pas être utilement remplacées par d'autres mémthodes expérimentales.

2) **Ne sont pas considérées comme des expériences au sens de la présente réglementation** et ne sont donc pas concernées par elle :

• celles qui sont faites sur des animaux invertébrés et sur les formes embryonnaires des vertébrés ovipares,

• celles qui consistent en l'observation d'animaux placés dans des conditions n'entraînant aucune souffrance,

• les interventions habituelles liées à la pratique agricole ou vétérinaire.

Une bourse « Thomas Sutherland »

Thomas Sutherland est un chercheur américain que des liens étroits unissent depuis de longues années à l'INRA, notamment au Département de Génétique Animale*. Kidnappé le 9 juin 1985 à Beyrouth alors qu'il effectuait un mandat de 3 ans comme doyen de la Faculté d'Agriculture et des Sciences de l'Alimentation de l'Université américaine de Beyrouth, il est détenu en otage depuis cette date, soit plus de 3 ans et demi.

La Direction Générale et le Département de Génétique Animale ont tenu à donner son nom à une bourse de thèse INRA concernant des recherches en génétique animale. L'INRA souhaite expri-

mer ainsi sa solidarité et contribuer aux efforts de libération de ce chercheur.

Cette bourse de thèse INRA bénéficie à Magali San Cristobal pour la durée de sa thèse sur le thème « méthode d'évaluation génétique des reproducteurs sur l'aptitude à la gémellité des bovins », à la Station de Génétique Quantitative et Appliquée à Jouy-en-Josas, sous la responsabilité de Jean-Louis Foulley.

(*) 57 ans, originaire de Falkirk (Ecosse), père de 3 enfants. Diplômé de l'Université de l'Etat d'Iowa (PhD en 1958). Spécialiste de la génétique quantitative animale, chercheur et professeur à l'Université du Colorado à Fort-Collins. Il a effectué en 1966-67 une année sabbatique dans le Département de Génétique animale à Jouy-en-Josas.

Prix

Le Président de la République, François Mitterrand, a remis à **Jacques Poly** les insignes de **commandeur de la Légion d'Honneur** lors de l'inauguration du Bâtiment des Biotechnologies à Jouy-en-Josas le 7 octobre 1988. Jacques Poly a également été nommé **Docteur Honoris Causa** de l'Université de Louvain, Faculté des Sciences Agronomiques (Belgique) (3/12/88).

• **Alain Rérat,** Directeur de la Station de Physiologie de la Nutrition à Jouy-en-Josas, a reçu le Prix de la **Recherche en Nutrition** de la Fondation Française pour la Nutrition le 6 décembre 1988.

Alain Rérat est un spécialiste de physiologie de la digestion sur l'espèce porcine. Ce prix récompense une carrière de plus de 35 ans consacrée à la Nutrition, à l'INRA.

Alain Rérat a également reçu le Prix international Roche de **Nutrition Animale** 1988, à Zurich où il a présenté une conférence sur « Résultats expérimentaux sur la physiologie digestive et l'absorption en relation avec la nutrition et le métabolisme des acides aminés ».

• Le VIIIe symposium de la Société Internationale pour les **plantes à tubercules tropicales,** qui s'est tenu à Bangkok, du 30 octobre au 5 Novembre 1988, vient d'attribuer le prix **PAT COURSEY** à **Lucien Degras** (amélioration des plantes, Antilles-Guyane), première récompense instituée au niveau international dans la recherche sur les plantes à tubercules.

• **Gérard Guyot,** au cours de l'été, (Bioclimatologie, Avignon) a reçu les distinctions internationales suivantes, pour sa contribution scientifique dans le domaine des signatures spectrales d'objets en Télédétection : • le Willem Schermerhorn Award, par la Société Internationale de Photogrammétrie et de Télédection et par la Société hollandaise de Photogrammétrie. • Distinguished Achievement Award par l'Institute of Electrical and Electronics Engineering (Université du Massachussetts U.S.A.)

Formation

Perfectionnement pour les ingénieurs

Organisé du 6 mars au 30 juin 1989 par le Centre de Perfectionnement des Industries Chimiques. Bât. ENSIC BP 451 Nancy Cédex. Tél. : 83.30.11.61. Programme des stages :

• Méthodes du génie chimique,

• Commande et régulation des réacteurs discontinus,

• Optimisation exergétique et conception des procédés,

• Exploitation statistique des mesures physico-chimiques,

• Automatisation dans l'industrie chimique,

• Cristallisation et précipitation : pratique industrielle,

• Optimisation, séparations chromatographiquespréparatives et industrielles,

• Evaluation économique des projets, Techniques de fluidisation.

Ecole supérieure d'Ingénierie, de Pétroléochimie et de Synthèse Organique Industrielle

Renseignements : Madame Michèle Lavagne, Service Formation Continue, Avenue Escadrille Normandie-Niemen, 13397 Marseille cédex 13. Tél. : 91.28.82.39 ou 91.98.54.28 sur minitel 3616 code CRRM.

Institut des Hautes Etudes de Défense Nationale

Sessions régionales de Châlon-sur-Saône et d'Orléans (1989-1990)

Renseignements : M. Pioche, MRT, 1 rue Descartes, 75005 Paris. Tél. : 46.34.35.13.

Ateliers de formation 1989 INSERM

Recherche Biomédicale Claude Jacquet, Bureau des Ateliers, 101, rue de Tolbiac, 75654 Paris cedex 13. Tél. : 45.84.14.41.

Thèmes :

• Utilisation de la vélocimétrie Doppler en pharmacologie cardiovasculaire animale et clinique (date limite : 15/06/89) • Approche comportementale en neuroscience : les comportements et leur mesure (date limite : 15/06/89). • Détermination de structure moléculaire par microscopie électronique • Méthodes cristallographiques d'images et cryomicroscopie (date limite : 15/06/89). • Isotopes stables • Spectométrie de masse dans les explorations métaboliques et pharmacologiques (date limite : 15/06/89). • Nouvelles approches en pharmacologie : modèles in vitro (date limite : 15/09/89).

Principales notes de service

Accueil de personnalités étrangères hors colloques (modalités). D.S.R.I., N.S. nº 88-128, 19/12/88.

Session 1989 des Commissions scientifiques spécialisées. S.P., N.S. nº 88-113, 4/11,88.

Nomination de Directeurs de recherche de 1re classe de l'INRA (1989). S.P., N.S. nº 88-124, 14/12/88.

Concours de Directeurs de recherche de 2e classe. S.P., N.S. nº 88-125, 14/12/88.

Concours de chargé de recherche de 1re et 2e classes. S.P., N.S. nº 89-06, 10/1/89.

Pensions civiles (taux de cotisations). S.P., N.S. nº 88-112, 2/11/88.

Echelle de rémunération des agents techniques de 2e niveau. S.P., N.S. nº 88-120, 8/12/88.

Erratum

Dans l'article sur **« les brevets »** déposés (« INRA mensuel » nº 40, p. 5), le nom de **R. Vernoy** a été oublié à propos du brevet « nouveau procédé de production de plants greffés de vigne ».

Biotechnologies à Jouy-en-Josas



Un projet inscrit dans une politique d'ensemble



Bâtiment des Biotechnologies à Jouy-en-Josas. Photo Christian Slagmulder

Dès le début des années 80, il devenait évident que les nouveaux acquis scientifiques des biologistes auraient des retombées d'importance stratégique pour notre agriculture et nos industries agro-alimentaires. L'INRA, conformément à sa mission, se devait donc d'assurer la maîtrise des biotechnologies dont ses partenaires socio-économiques auraient à terme le plus grand besoin. Il était également urgent de faire un effort très significatif dans ce domaine car notre retard sur certains pays comme les Etats-Unis devenait alarmant. Lancé en 1982, le programme mobilisateur « Essor des Biotechnologies » a fortifié les prises de conscience et permis la naissance de projets ambitieux. L'INRA pour sa part a analysé ses forces : l'Institut ne manquait pas d'excellentes équipes de biologistes mais elles étaient dispersées sur plusieurs implantations, et souvent de dimensions trop modestes pour satisfaire aux exigences de la biologie moderne. Par ailleurs, certaines disciplines ou certains savoir-faire, perçus comme des maillons essentiels d'une chaîne de compétences, faisaient défaut à notre organisme, voire à notre pays. Dès lors, pour résoudre ces problèmes et atteindre le niveau de compétitivité internationale qu'il s'était fixé, l'INRA décida de regrouper ses moyens sur plusieurs pôles et d'y concentrer l'essentiel des investissements consentis aux biotechnologies. Plusieurs de ces pôles ont ainsi été créés*, en particulier à Jouy.

Le bâtiment des biotechnologies de Jouy-en-Josas regroupe des équipes appartenant à des disciplines très différentes. Les unes se consacrent à la biologie cellulaire et moléculaire du règne animal et à ses pathologies, les autres à la génétique et à l'écologie microbienne. Certaines équipes existaient déjà à l'INRA, et ont été rassemblées dans cette nouvelle implantation ; d'autres ont été créées, notamment les équipes de génétique bactérienne. Ce qui répondait également à un vœu exprimé par les industriels de l'agro-alimentaire.

Le regroupement d'équipes aussi diverses peut surprendre ; il apporte en fait de très précieux avantages, en particulier, la possibilité, par la mise en commun des investissements, d'acquérir une instrumentation très performante mais coûteuse. Mais il y en a bien d'autres : l'accroissement des échanges d'idées et de méthodes entre chercheurs, la capacité plus grande de déboucher sur des applications et d'accueillir des jeunes en formation, la mise en œuvre d'un véritable esprit d'entreprise dans l'animation de l'ensemble des laboratoires...

Guy Paillotin
Directeur général adjoint
chargé des questions scientifiques
de 1984 à janvier 89

* Voir « quelques données sur les biotechnologies à l'INRA ».



Biotechnologies à Jouy-en-Josas

Le dossier présenté ici explore les aspects suivants : Un projet inscrit dans une politique d'ensemble par Guy Paillotin ● Equipes, activités et structures par Pierre Mauléon ● Quelques données sur les biotechnologies à l'INRA ● Stabilité de l'information génétique par Dusko Ehrlich ● La transgenèse chez les animaux domestiques par Louis Marie Houdebine ● Ecologie microbienne du tube digestif par Robert Ducluzeau ● Vaccination antivirale : nouvelles perspectives par Hubert Laude ● Techniques et moyens de pointe par Jacques Laporte ● Réalité du bâtiment des biotechnologies : recherche et architecture ● Recherches en biotechnologies : point de vue sur la sécurité par Roland Choquet ●

Comité scientifique de ce dossier : Pierre Mauléon, Dusko Ehrlich, Louis-Marie Houdebine, Jacques Laporte.

Un article sur « Sélection animale et Biotechnologies » de Jean-Claude Mercier, génétique biochimique à Jouy, est prévu dans le prochain dossier.

Equipes, activités et structures



Photo Gérard Paillard

Il est classique aujourd'hui d'identifier les biotechnologies à l'exploitation des techniques issues de la biologie moléculaire et cellulaire. Mais l'exemple du Centre de Jouy montre bien que leur objet concerne l'ensemble de la sphère du vivant, de la cellule et de ses constituants jusqu'à l'organisme et à l'animal entier.

En effet, la maîtrise des processus biologiques complexes est en passe de devenir une réalité car les scientifiques savent de plus en plus en définir les étapes stratégiques. Celles-ci sont contrôlées par des molécules clés identifiables à l'aide de techniques immunologiques et enzymatiques, ou d'hybridation *in situ.*

C'est pourquoi le regroupement opéré de généticiens, physiologistes et de pathologistes avec des biochimistes, morphologistes, microbiologistes, biologistes moléculaires et cellulaires permettra de confronter les travaux effectués sur les cellules eucaryotes (animales) et procaryotes (bactéries), les virus... à des démarches de laboratoires et de terrain, bref de stimuler l'innovation.

Génétique et sondes moléculaires : vers une nouvelle sélection

Les 17 chercheurs de l'unité de génétique mènent des travaux en génétique biochimique, cytogénétique et immunologie génétique complétant ainsi les travaux de sélection plus traditionnelle effectués dans d'autres laboratoires de l'Institut.

En effet, les méthodes employées en sélection animale évoluent rapidement. La recherche et l'identification de gènes ou de groupes de gènes clés dits « majeurs » intervenant sur l'expression d'un caractère repéré dans des populations naturelles, devient possible. C'est ainsi que les gènes déterminant la prolificité (gène booroola), la qualité de la viande porcine, les caractéristiques et les proportions des protéines du lait seront étudiés à Jouy.

Le laboratoire de génétique biochimique a déjà mis au point des techniques et bientôt une sonde capable de repérer sur le génome bovin la présence d'allèles des caséines (protéines qui déterminent l'aptitude fromagère des laits).

La mise au point de sondes moléculaires analogues est en cours pour les races caprines après une étude biochimique approfondie du polymorphisme génétique d'une des caséines.

Reproduction, croissance et développement

L'étude des fonctions physiologiques de la reproduction, de la croissance et de régulations endocriniennes et nerveuses a toujours représenté un pôle important des recherches de l'Institut aux applications déjà nombreuses, telles que l'insémination artificielle ou les transferts et les manipulations d'embryons. Avec le développement de la biologie moléculaire et cellulaire, de nouvelles perspectives apparaissent.

Plusieurs unités, regroupant une trentaine de chercheurs, travaillent sur l'endocrinologie, l'embryologie moléculaire, la différenciation cellulaire, en association avec deux groupes de biochimie physique et de microscopie électronique. De même qu'en génétique, la mise au point de sondes permettant de caractériser la qualité des stades physiologiques découle des travaux sur la différenciation cellulaire et l'embryologie.

Un programme de recherche concerne notamment la mise au point d'une sonde moléculaire du chromosome Y permettant de distinguer le sexe de l'embryon. Il est mené en collaboration avec le CEA et l'Institut Pasteur, notamment.

Citons aussi l'application de ces recherches à la conservation de cellules par le froid. Cette technique, dont la mise au point nécessite des approches biophysiques et de biologie cellulaire, concerne le contrôle de la reproduction in vitro et la conservation des espèces.

Identification d'agents pathogènes, nouveaux vaccins

Le contrôle génétique de la résistance aux maladies infectieuses et l'identification de marqueurs génétiques permettant de prédire le comportement d'animaux soumis à une infection, représentent aussi un enjeu important.

Ces développements ne peuvent s'effectuer sans une connaissance précise des virus, bactéries et parasites des animaux. C'est ainsi qu'un nombre important de chercheurs a été regroupé (31 personnes) pour étudier à l'aide de techniques de biologie et génétique moléculaire, les agents pathogènes, la mise au point de nouveaux vaccins et, plus fondamentalement, les cellules de l'immunité animale. Déjà l'emploi d'anticorps monoclonaux ou de sondes d'acides nucléiques permet de caractériser avec précision la nature de certaines bactéries et virus infectieux.

En outre, il s'agit, avec la mise au point de nouveaux vaccins dits « recombinants », en préparation dans les laboratoires de viro-immunologie, de pouvoir différencier animaux infectés et vaccinés afin de mener de front des opérations de vaccination et d'éradication des endozooties chez les mammifères et les poissons.

Transferts de gènes et animaux transgéniques

Des recherches menées sur la lactation ont permis de recueillir un ensemble important de données sur les contrôles génétiques de la synthèse de protéines du lait et la régulation de l'activité de la cellule mammaire. Il s'agit maintenant de faire s'exprimer des gènes d'autres protéines que celles du lait dans ces cellules. Les travaux vont se faire en collaboration avec des industriels français et étrangers en vue de produire des molécules spécifiques.

D'une façon plus large, le transfert de gènes et la création d'animaux transgéniques représenteront un point central de l'activité des unités de génétique, pathologie et physiologie décrite précédemment. Les informations obtenues à partir d'animaux créés par cette nouvelle méthodologie présentent, en effet, un intérêt remarquable pour la recherche fondamentale. Des collaborations avec l'Université de Lyon, l'Institut Pasteur, le CNRS sont en cours. Une unité commune de transfert de gènes chez la souris et la lapine a été créée à Jouy, entre les départements de physiologie et de génétique, dans le but de tester l'expression des gènes de caséines introduits dans des lignées cellulaires et chez les animaux eux-mêmes, sous l'influence de différents promoteurs.

Un pôle de microbiologie

L'introduction de gènes étrangers dans une cellule ne peut pas se réaliser sans avoir une connaissance précise des mécanismes qui régleront son expression et la stabilité de la « greffe » moléculaire. C'est pourquoi un pôle important de recherches en microbiologie est créé dans le Centre, regroupant quarante chercheurs. L'orientation scientifique des unités le constituant est résolument fondamentale dans le domaine de la génétique microbienne. Les retombées de ces travaux dépasseront ce cadre car les thèmes choisis ont un intérêt pour l'industrie, l'agriculture et

la médecine. Il s'agit d'études de la stabilité du génome et du contrôle de l'expression de gènes sur des bactéries connues *Escherichia coli* et *Bacillus subtilis* et moins connues mais d'intérêt agro-alimentaire, les bactéries lactiques. Elles concernent également les interactions entre microorganismes (l'écologie microbienne).

Ce centre représentera ainsi l'un des principaux pôles français de recherches en microbiologie.

Coopérations et formation

L'INRA attache la plus grande importance au développement d'étroites collaborations scientifiques avec le monde de la recherche et de la formation. Le pôle d'excellence en biotechnologie que représente le centre permettra de nouer de nouvelles relations autour de programmes nationaux, européens ou spécifiques à l'Institut ainsi que de mettre en place des associations avec d'autres organismes de recherche (INSERM, CNRS, CEA) et des industriels... Ainsi une recherche en commun se poursuit avec le CEA dont un laboratoire est intégré dans le bâtiment des biotechnologies de Jouy.

Les laboratoires de cet ensemble participent déjà aux programmes lancés par les ministères de tutelle. Ils sont aussi associés aux programmes de la communauté européenne sur les biotechnologies.

La formation de jeunes chercheurs, l'accueil de stagiaires professionnels ou industriels ont déjà une réalité importante dans ce bâtiment.

Une complémentarité entre les programmes de ce centre et les autres activités de l'INRA est nécessaire. Ainsi à titre d'exemple les nouveaux vaccins devront être mis à l'épreuve sur des animaux entretenus à l'INRA Tours/Nouzilly et inversement des chercheurs qui auront à utiliser les techniques de génie génétique sur les bactéries pathogènes étudiées dans ce dernier centre seront formés à Jouy.

Pierre Mauléon
Directeur Scientifique des Productions animales
Directeur général adjoint chargé des questions scientifiques

Structures*

* Mesures prenant effet au 1/11/1989. Service Juridique et du Contentieux, N.S. nº 89-04, 6 janvier 1989.

Groupes d'activités

Les activités sont réparties en quatre groupes :

- Génétique microbienne, sous la direction de M. Ehrlich ;
- Virologie et immunologie moléculaires, sous la direction de M. Laporte jusqu'au 30 juin 1989 et sous celle de M. Laude à compter du 1er juillet 1989 ;
- Biologie cellulaire et moléculaire, sous la direction de M. Houdebine ;
- Génétique biochimique, cytogénétique, radiobiologie appliquée, sous la direction de M. Mercier.

Conseil de direction

Un Conseil de Direction du Bâtiment des Biotechnologies est créé. Il comprend les Directeurs des groupes d'activités ; son Président est nommé pour quatre ans par le Président Directeur Général de l'INRA.

M. Stanislav Dusko Ehrlich, Directeur de Recherche, est nommé Président du Conseil de Direction à compter du 1er janvier 1989.

Il appartient au Président du Conseil de Direction d'animer la vie scientifique, d'assurer la formation collective des techniciens et de régler la discipline de vie dans le bâtiment.

Conseil scientifique

Un Conseil Scientifique du Bâtiment des Biotechnologies est créé, composé :

- du Directeur Général Adjoint chargé des questions scientifiques, ou de son représentant ;
- du Président du Conseil de Direction du Bâtiment des Biotechnologies ;
- des Chefs des départements de physiologie animale, de génétique animale et de pathologie animale, ainsi que d'un représentant du Directeur scientifique chargé du Secteur des industries agricoles et alimentaires ;
- de quatre personnalités, extérieures à l'INRA, compétentes dans le domaine des biotechnologies.



Photo Gérard Paillard

Quelques données sur les biotechnologies à l'INRA

Effectifs : 975 personnes dont 375 scientifiques.

Budget total 1987 : 350 millions de francs.

Principaux programmes et implantations des laboratoires :

Productions végétales et Milieu physique :
- Biologie cellulaire et moléculaire végétale : Versailles, Orsay, Dijon, Clermont-Ferrand, Orléans ;
- Relations plantes-microorganismes : Toulouse, Antibes, Bordeaux, Versailles, Dijon ;
- Relations plantes-insectes : Saint-Christol-les-Alès, Antibes.

Productions animales :
- Biologie cellulaire et moléculaire animale : Jouy, Tours, Toulouse, Lyon ;
- Immunologie, virologie, vaccins : Tours, Jouy ;
- Ecologie microbienne : Jouy, Theix.

Industries de transformation :
- Génétique des microorganismes, Jouy, Grignon ;
- Microbiologie industrielle : Jouy, Montpellier, Nantes, Rennes, Lille ;
- Génie enzymatique : Nantes, Rennes ;
- Génie industriel : Grignon, Rennes, Lille.

Chargé de mission pour les Biotechnologies auprès du Président-directeur général : André Berkaloff.

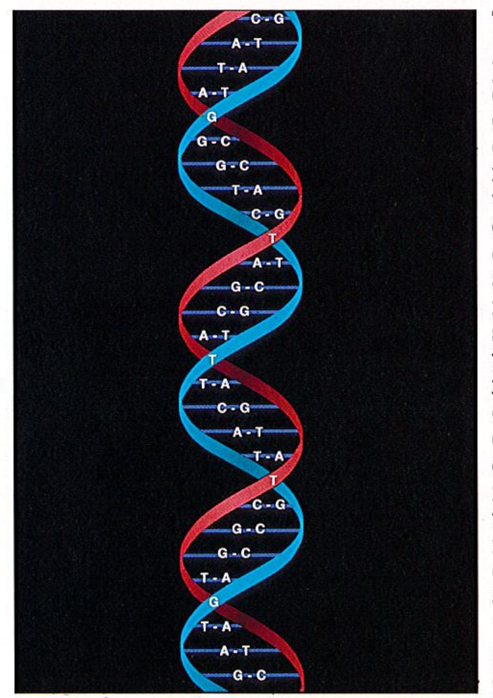


Signalisation de la génétique microbienne par Michel Henri Viot.

Stabilité de l'information génétique

Un être vivant est défini, en grande partie, par l'information génétique qu'il contient. Les changements de cette information affectent l'être lui-même ainsi que tous ses descendants. Ils concernent tout organisme vivant et jouent un rôle central dans l'évolution de la matière vivante, dans le développement des maladies mortelles, telles que le cancer ou la myopathie, dans l'utilisation de la biotechnologie, dont ils ralentissent le progrès. Malgré leur importance, ces remaniement sont très mal connus. Quels sont les processus qui changent d'une façon si abrupte l'information génétique ? Comment connaître, comprendre, peut-être modifier ces processus mystérieux ? Quels peuvent être les mécanismes correcteurs ?

Un être vivant est défini en grande partie par son information génétique.



Petite partie d'une molécule d'ADN.

Un être vivant est défini en grande partie par son information génétique. Cette information est contenue dans l'ADN, une molécule géante composée de deux longues chaînes, enroulées l'une sur l'autre en une hélice double. Le long de ces chaînes se trouvent quatre unités chimiques, les bases nucléiques, adénine, guanine, cytosine et thymine. Chacune de ces bases représente une lettre de l'alphabet génétique. L'enchaînement des lettres forme les mots, les phrases, les chapitres du livre biologique qui définit un être vivant. Ce livre peut être gigantesque ; l'information génétique qui définit une bactérie telle que *Escherichia coli* contient 5 millions de caractères, celle qui définit l'homme en contient quelque 3,5 milliards.

Cette information est sans cesse traduite et reproduite.

Cette information est sans cesse traduite et reproduite.

L'information génétique est **traduite** (on dit « exprimée ») en protéines. Les protéines sont des molécules composées de vingt acides aminés, liés en chaînes de dizaines, centaines ou même milliers d'unités. Ces molécules ont des propriétés chimiques remarquables, car elles sont capables de créer la multitude de structures et de catalyser la multitude de réactions nécessaires à l'existence de la vie. Ces propriétés sont déterminées par l'enchaînement précis des acides aminés et peuvent être altérées, voire détruites, par le changement d'un seul de ces éléments. L'enchaînement des acides aminés d'une protéine est inscrit dans l'information génétique. En effet, chaque acide aminé est déterminé par une suite de trois bases nucléiques (appelée « triplet » ; plusieurs triplets peuvent déterminer le même acide aminé). Cette correspondance est connue sous le nom de **code génétique.** Au cours de la traduction de l'information génétique en protéines, une succession de triplets est convertie en une succession d'acides aminés.

Changements de l'information génétique

L'information génétique est **reproduite** (on dit « répliquée ») avant d'être transmise des parents aux descendants.

Chaque changement de l'information sera hérité par toute la descendance d'un organisme unicellulaire, tel qu'une bactérie ; en revanche, chez les organismes multi-cellulaires, seuls

Quels sont les processus qui changent d'une façon très brusque l'information génétique ? Comment connaître, comprendre et peut-être modifier ces processus ?

les changements affectant des cellules germinales pourront être transmis aux descendants. Deux types de changements de l'information génétique peuvent se produire. Le premier, nommé mutation ponctuelle, concerne une ou, tout au plus, quelques bases, et correspond soit au remplacement d'une base par une autre, soit à la perte ou à l'acquisition d'une ou quelques bases. Le deuxième, appelé remaniement génomique, peut concerner des milliers de bases, et correspond à la perte ou à la duplication, ou encore à la translocation, de grands segments du génome. En clair, ces deux changements de l'information génétique peuvent altérer ou faire totalement disparaître une ou plusieurs protéines normalement présentes dans une cellule vivante. De telles altérations ou disparitions affectent souvent les caractéristiques de l'individu chez qui elles ont lieu, d'où leur importance pour l'évolution, la sélection, la médecine, la biotechnologie.

Fréquence des changements

La fréquence des deux types de changements est très différente. Chez *E. coli,* les mutations ponctuelles affectent une bactérie sur un million ; tandis que les remaniements génomiques sont cent fois plus fréquents. Chez d'autres bactéries, des *streptomycetes,* ces remaniements peuvent être encore plus fréquents, et affecter une cellule sur cent.

Chez l'homme, un individu sur mille porte dans ses cellules germinales des chromosomes remaniés, dont héritent ses descendants. De plus, chacun de nous possède dans le corps près d'un pourcent de cellules dont les chromosomes sont anormaux. Encore chez l'homme, les remaniements génomiques jouent un rôle important dans le développement des maladies graves, telles que le cancer ou la myopathie.

Quels sont les processus qui changent d'une façon très brusque l'information génétique ? Comment connaître, comprendre et peut-être modifier ces processus ?

Une grande partie des recherches de notre laboratoire est consacrée à ces questions, et une réponse cohérente commence à émerger de ces recherches.

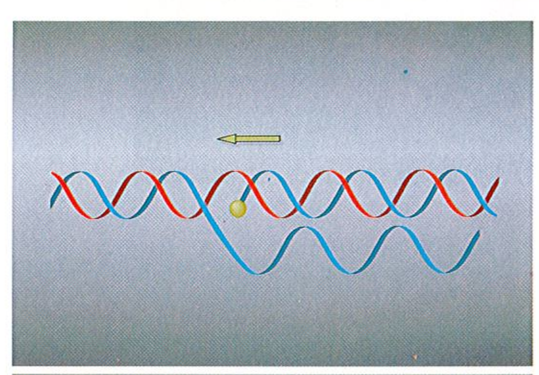
Origine des changements

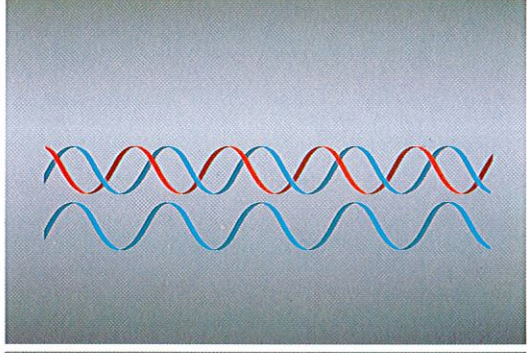
Il est bien connu que les mutations ponctuelles peuvent résulter de l'action d'agents physiques (rayonnements X, ultra violets) ou chimiques (substances dites mutagènes) extérieurs à la cellule. En l'absence de tels agents, ces mutations se produisent surtout par erreur de reproduction de l'ADN. Tout un ensemble de mécanismes cellulaires existe pour corriger ces erreurs et contribue ainsi à préserver l'information génétique. Qu'en est-il des remaniements génomiques ?

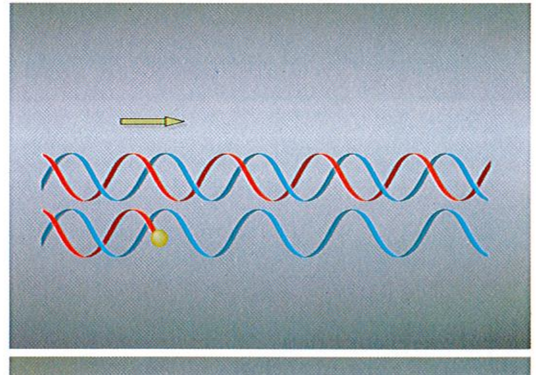
Nous avons observé chez *E. coli* que ces remaniements se produisent fréquemment, tout comme les mutations ponctuelles, pendant la réplication de l'ADN. Pour répliquer l'ADN, il faut d'abord séparer l'une de l'autre les deux chaînes qui le composent. Ces chaînes sont complémentaires, à chaque guanine d'une chaîne correspondant une cytosine de l'autre et à chaque adénine, une thymine. Lors de la réplication, chaque chaîne sert de matrice pour la synthèse de la chaîne complémentaire. Cette synthèse procède par addition successive de bases à l'extrémité de la chaîne naissante. Normalement, la synthèse génère deux molécules d'ADN identiques, chacune contenant une chaîne matrice et une chaîne néo-synthétisée.

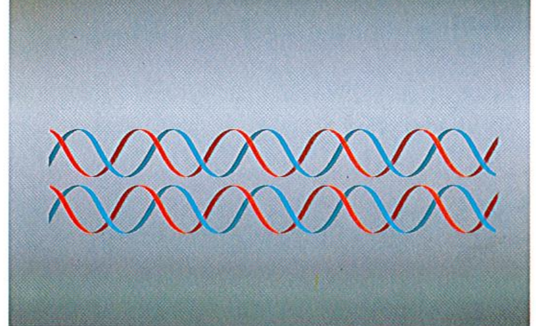
Réplication normale d'une molécule d'ADN.

Le complexe enzymatique qui réplique l'ADN est représenté par la sphère verte ; la direction de la réplication est indiquée par la flèche. L'une des deux chaînes d'ADN est répliquée d'abord ; l'autre ensuite ; deux molécules d'ADN identiques sont ainsi générées. Le processus est représenté d'une façon schématique : seule une petite partie de la molécule d'ADN est montrée ici et dans les dessins suivants.









La chouette, symbole d'Athéna déesse de la Connaissance.

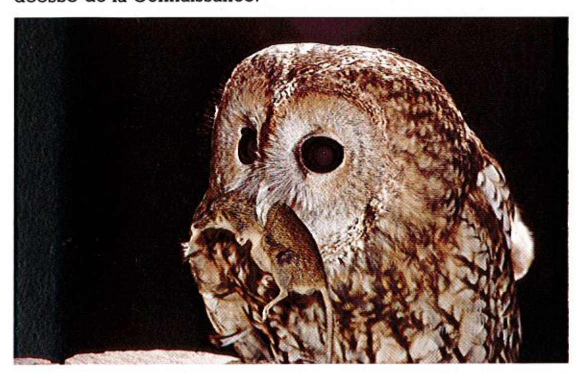


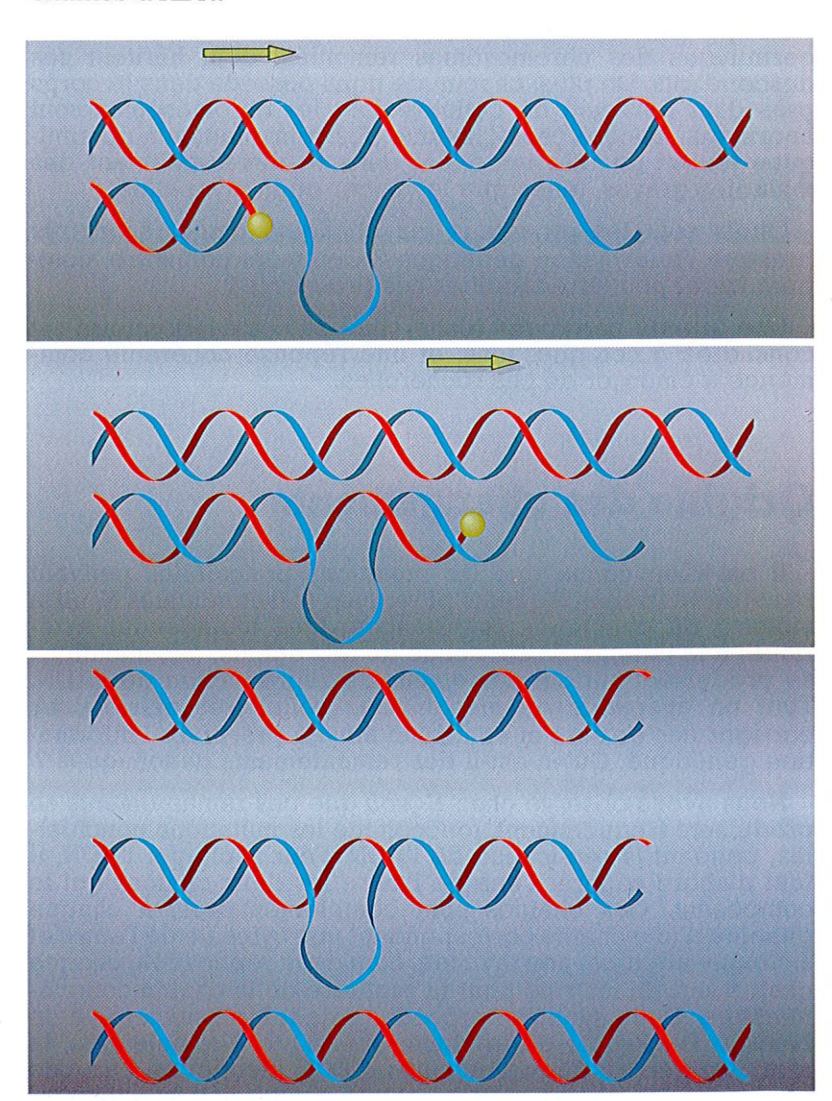
Photo Gérard Blondeau

Les erreurs de réplication qui résultent en des remaniements correspondent au glissement de l'extrémité de la chaîne naissante le long de la chaîne matrice. L'addition de base à l'extrémité ainsi déplacée peut, par exemple, produire une molécule d'ADN qui contient une chaîne matrice normale et une chaîne néo-synthétisée plus courte. Au cours de la réplication suivante, la chaîne plus courte est utilisée comme matrice, ce qui génère une molécule d'ADN qui porte une délétion et ne contient donc qu'une partie de l'information génétique originale. Il est aisé d'imaginer d'autres types de glissements des chaînes au cours de la réplication d'ADN, produisant des remaniements génomiques plus complexes que les délétions, tels que les duplications et les translocations. Il est également facile d'imaginer que des erreurs semblables à celles mises en évidence chez *E. coli,* se produisent également chez d'autres organismes. Un examen expérimental est nécessaire pour tester ces hypothèses.

Les délétions résultant du glissement des chaînes d'ADN au cours de la réplication peuvent être très fréquentes. Dans les conditions expérimentales qui les favorisent, elles se produisent dans un temps très court (2-3 générations) dans chaque individu d'une population bactérienne.

En clair, si les délétions étaient, d'ordinaire, si fréquentes, la vie serait impossible, car l'information génétique ne pourrait pas être préservée. Ce raisonnement indique que les cellules doivent avoir des outils pour corriger les glissements des chaînes d'ADN.

Des fonctions qui corrigent des erreurs grossières de reproduction de l'ADN existent.



Réplication aberrante d'une molécule d'ADN.

Un glissement de l'extrémité néo-synthétisée se produit lors de la réplication. Il en résulte une molécule d'ADN aberrante dont les deux chaînes n'ont pas la même longueur. La reproduction normale de cette molécule donnera deux molécules filles, l'une plus longue contenant toute l'information génétique, l'autre plus courte n'en contenant qu'une partie.

Mécanismes correcteurs

Nous avons identifié chez *E. coli* l'un de ces outils. Il s'agit d'une enzyme, nommée hélicase, qui peut séparer les chaînes d'ADN. La séparation permet à l'extrémité de la chaîne néo-synthétisée, déplacée par glissement, de retrouver sa position normale avant que des bases additionnelles aient pu lui être ajoutées. Mille fois moins de délétions se produisent dans une cellule qui renferme de larges quantités d'hélicase que dans une cellule qui en est dépourvue. Ainsi, l'hélicase contribue à la préservation de l'information génétique.

D'autres enzymes correctrices existent également chez *E. coli.* Une enzyme complexe, composée d'au moins trois sous-unités différentes, appelée RecBCD en est un. Cette enzyme possède les propriétés d'une hélicase, ainsi que d'une nucléase (enzyme de dégradation des acides nucléiques). Elle corrige un certain type de glissement, mais l'on ne sait pas très clairement à l'heure actuelle laquelle de ces activités (hélicase, nucléase) est la plus importante dans ce processus.

L'existence d'un troisième type de mécanisme correcteur, dont le mode d'action reste à identifier, est suggérée par des observations récentes. Ces faits confirment une règle générale bien connue : chaque processus vital pour la cellule (la réparation d'erreurs de réplication, dans le cas présent) peut être accompli par des voies multiples.

Des retombées fondamentales et pratiques

Quelles sont les retombées fondamentales et pratiques de la recherche sur la stabilité génétique ? Les travaux présents mènent à un concept général, d'importance fondamentale.

Des fonctions qui corrigent des erreurs grossières de reproduction de l'ADN existent.

Elles ont été identifiées chez une bactérie ; il reste à les identifier chez d'autres organismes. Ces mécanismes sont essentiels pour l'existence de la vie telle que nous la connaissons.

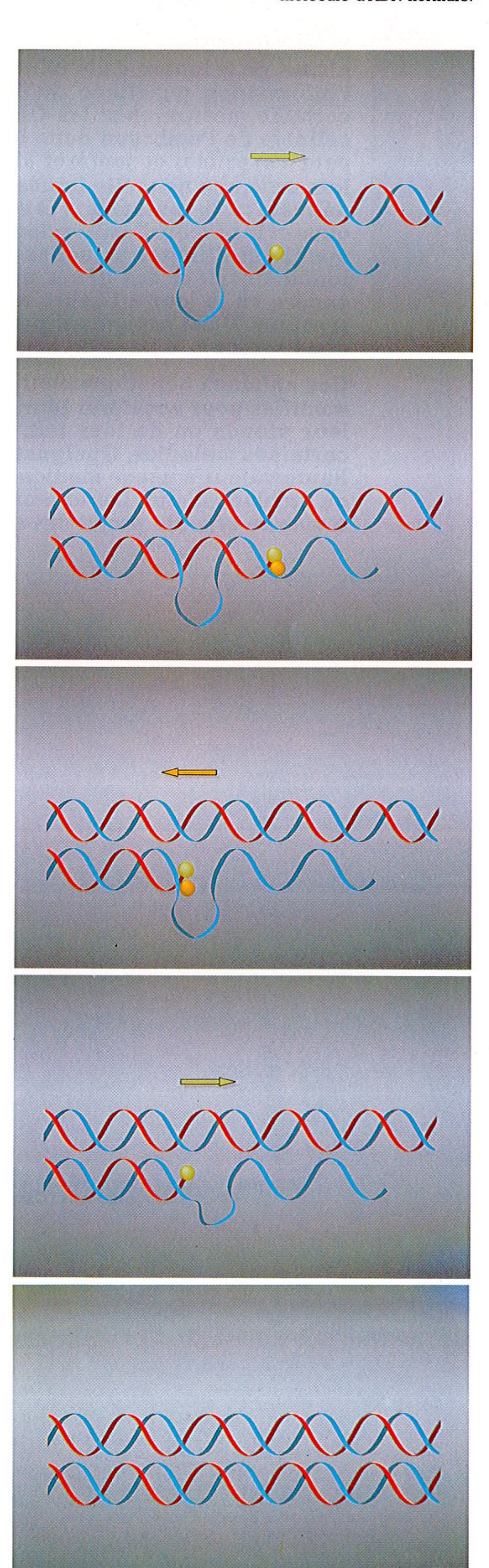
Sur le plan pratique, une fois établie la généralité du concept fondamental, il deviendrait possible de manipuler la stabilité des génomes en contrôlant les fonctions cellulaires adéquates. Rendre stables des gènes étrangers introduits dans un organisme est d'un intérêt certain pour la biotechnologie. Contrôler la stabilité génétique peut être important pour prévenir des maladies graves. Un grand chemin reste à parcourir avant d'atteindre pleinement ces objectifs, mais leur importance justifie, à nos yeux, l'effort consenti.

Il n'est évidemment pas possible de décrire dans ce texte bref toutes nos études, qui concernent soit la stabilité génétique, soit l'expression génique chez les bactéries lactiques, un autre pôle majeur d'intérêt au laboratoire. Elles ont principalement trait à la réplication, la recombinaison et l'amplification d'ADN ainsi qu'à l'organisation et au contrôle des gènes. Notre désir de communiquer est le garant qu'elles seront portées à la connaissance de toute personne de l'INRA intéressée.

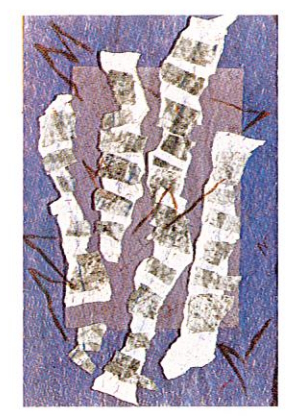
Dusko Ehrlich
Génétique microbienne

Correction des erreurs de la réplication

Le glissement de l'extrémité néo-synthétisée est corrigé par l'enzyme hélicase, représentée par la sphère orange. Cette enzyme sépare les deux chaînes d'ADN, ce qui permet à l'extrémité déplacée de retrouver sa position correcte. A la suite de cette correction, la réplication reprend et génère une molécule d'ADN normale.



Signalisation de la physiologie de la lactation par Michel Henri Viot.



La transgenèse chez les animaux domestiques

Il est virtuellement désormais possible d'isoler n'importe quel fragment d'ADN d'un organisme, de le muter, de le réintroduire dans une cellule et de faire ainsi exprimer en protéine l'information génétique qu'il contient. Chez les Mammifères, les Poissons et dans une certaine mesure chez les Oiseaux, il est possible d'introduire un gène étranger dans les cellules de l'embryon dans les tout premiers stades du développement. Ce gène étranger peut s'exprimer et conférer ainsi à son hôte un nouveau caractère génétique. On a donc dès lors créé une nouvelle lignée d'animaux. Cette opération, que l'on nomme transgenèse, est délicate : 1 % seulement (et souvent moins) des embryons manipulés deviennent transgéniques et le niveau d'expression du transgène est le plus souvent imprévisible. Cette technique malgré ses limites actuelles a déjà apporté un nombre considérable d'informations sur le fonctionnement des gènes au cours du développement. Aucune application véritable n'a encore vu le jour à l'heure actuelle en raison de difficultés techniques non complètement résolues. Il est cependant peu douteux que d'ici la fin de ce siècle des animaux transgéniques seront à la base de nouveaux schémas de sélection génétique.

Ces animaux génétiquement manipulés auront certains de leurs équilibres physiologiques modifiés pour accélérer leur croissance, augmenter leur prolificité, améliorer la qualité de leur viande ou de leur lait, etc. Ils auront acquis une résistance définitive vis-à-vis de certaines maladies. Quelques uns d'entre eux synthétiseront en abondance des protéines de haute valeur à usage médical ou vétérinaire, qui seront récupérées à partir du sang, du lait ou du blanc d'œuf. Les enjeux sont donc de toute évidence considérables et il faut s'attendre à voir ce type de projet devenir progressivement une réalité.



Embryon au stade « quatre cellules ».
Photo Jean-Pierre Ozil

Le rôles des gènes

En inventant l'agriculture et l'élevage, nos ancêtres ont commencé à maîtriser les lois de l'hérédité et à en tirer empiriquement profit. La découverte des lois de Mendel a permis de rationaliser la sélection génétique des organismes vivants sans même que l'on sache au niveau cellulaire et moléculaire quels mécanismes étaient impliqués dans l'expression de tel ou tel caractère génétique. Ce n'est que progressivement qu'a été révélé le rôle des chromosomes puis des protéines. Depuis plusieurs dizaines d'années, il est admis que ce sont essentiellement les protéines qui sont douées d'un pouvoir catalytique spécifique, et qui donc expriment dans la cellule les messages contenus dans les gènes. La filiation entre la structure fine d'un gène (qui est un polymère de nucléotides formant un acide désoxyribonucléique) et la structure fine d'une protéine (qui est un polymère d'acides aminés), est désormais bien établie. Le code génétique qui permet le passage de l'information génétique de l'acide nucléique à la protéine correspondante est bien connu et on sait qu'il est pour l'essentiel universel pour tous les êtres vivants. Cette connaissance en soi, bien qu'essentielle, n'a pas permis pendant longtemps de modifier le vivant. En effet, la sélection génétique classique est entièrement tributaire des caprices de la nature qui décide, selon des processus incontrôlables, de modifier tel ou tel gène et donc d'altérer le caractère génétique dont il dépend. Le sélectionneur ne peut donc au mieux que repérer ces modifications et conserver celles qui lui paraissent intéressantes. Cette approche qui a largement prouvé son efficacité a donc par essence des limites que l'on peut tenter de franchir par la transgenèse.

L'isolement des gènes

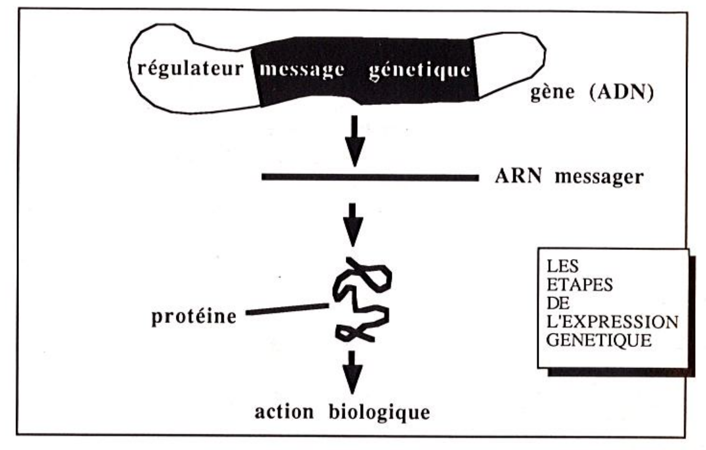
Les techniques actuelles de biologie moléculaire permettent virtuellement d'isoler n'importe quel fragment d'ADN, donc n'importe quel gène, d'un organisme vivant. Un gène se compose dans tous les cas de deux éléments structuraux joints : l'un contient le message génétique proprement dit et qui est traduit en protéine selon les règles du code génétique ; l'autre contient des éléments régulateurs qui déterminent les situations dans lesquelles le gène doit ou non s'exprimer. En effet, tous nos gènes sont dans toutes nos cellules et pourtant leur

expression est spécifique de chaque catégorie de cellule. La structure des éléments régulateurs est fondamentalement la même que celle du message génétique puisqu'elle est constituée des 4 mêmes nucléotides polymérisés. Si le code génétique est bien connu (3 bases de nucléotides associées en codon signifiant un acide aminé défini), le code qui définit le fonctionnement des éléments régulateurs n'est que très partiellement décrypté. Les deux éléments fonctionnels d'un gène sont donc comme deux langues différentes utilisant le même alphabet.

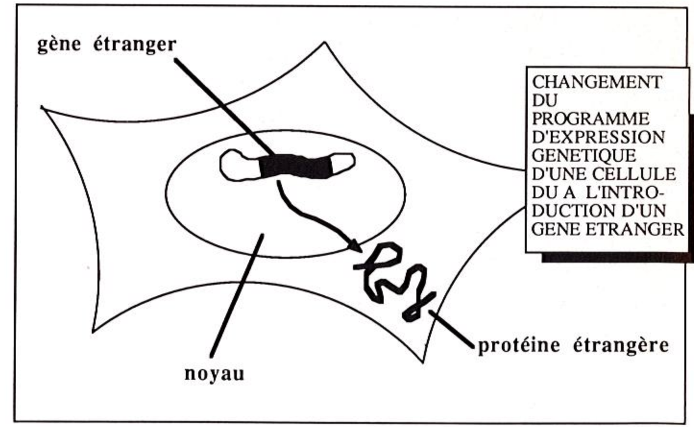
Il est virtuellement possible d'isoler n'importe quel gène et de l'introduire dans une cellule.

La mutation des gènes

Il est possible d'apporter n'importe quelle modification structurale dans un gène, en changeant l'ordre des nucléotides. Une mutation réalisée dans la région où se trouve le message génétique changera la structure de la protéine correspondante et donc virtuellement un caractère génétique. Une mutation dans la région régulatrice pourra modifier le taux d'expression du gène sans changer la nature du message proprement dit. Il est également possible de fragmenter *in vitro* un gène avec des enzymes spécialisés (les enzymes de restriction) et d'assembler ces éléments selon un ordre différent, de la même manière qu'il est possible de découper et de réassembler les morceaux d'une bande magnétique sur laquelle est stocké un son ou une image. Un gène peut enfin être réintroduit dans une cellule et s'y exprimer. Le code génétique étant universel, une protéine de bactérie, de virus ou de plante pourra être synthétisée dans une cellule animale à partir du gène correspondant dès lors qu'auront été greffés à ce gène des éléments régulateurs compris par cette cellule, et réciproquement.



LES ETAPES DE L'EXPRESSION GENETIQUE



CHANGEMENT DU PROGRAMME D'EXPRESSION GENETIQUE D'UNE CELLULE DU A L'INTRODUCTION D'UN GENE ETRANGER

L'expression des gènes

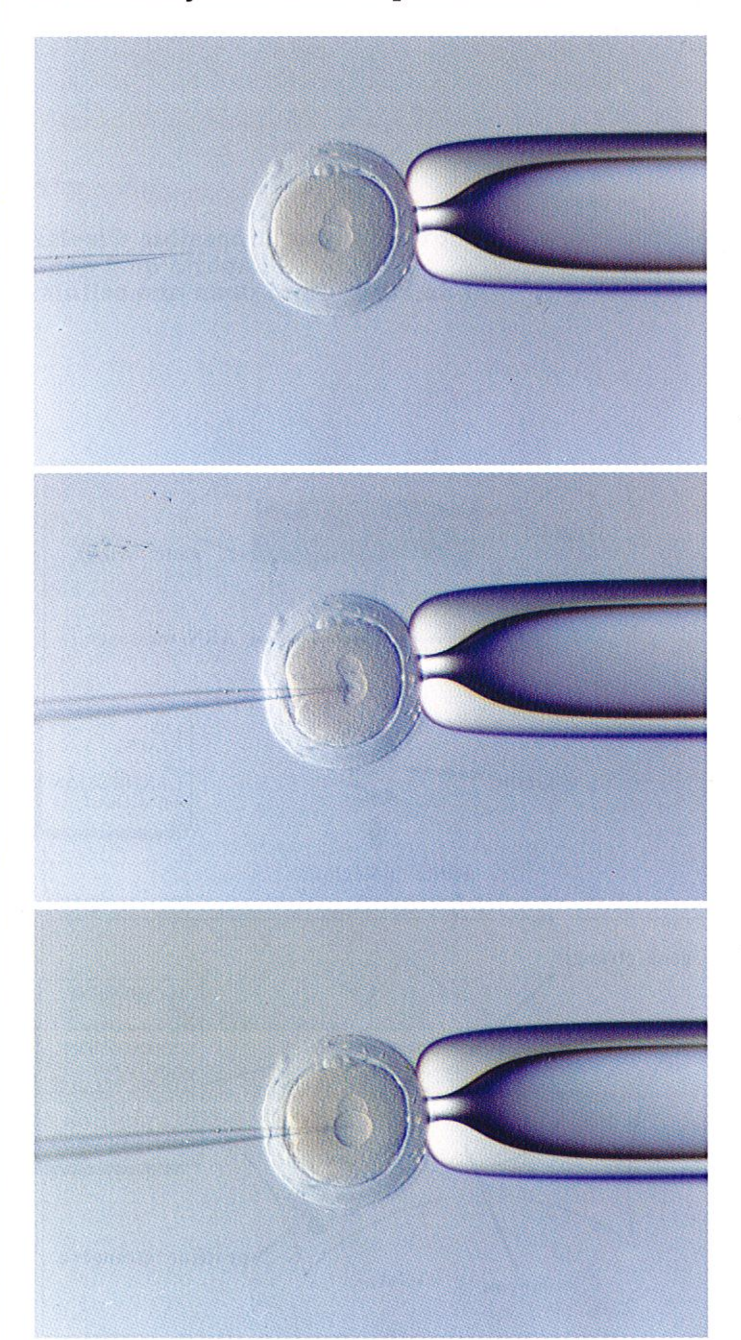
La réintroduction d'un gène dans une cellule est une pratique courante dans les laboratoires. Elle permet d'étudier le rôle et le mode de fonctionnement des gènes. Elle est désormais utilisée par les industries pharmaceutiques qui commencent à produire en masse des protéines ayant un intérêt thérapeutique et qu'il est difficile de produire à partir des organes animaux (hormone de croissance, interféron, facteurs de croissance, insuline,...). Une cellule abritant un gène étranger actif peut être réintroduite chez un individu à qui il manque une protéine fonctionnelle ; on a alors réalisé une thérapie génique. Cette opération s'apparente à la pose d'une prothèse ou à la greffe d'un organe. Elle n'altère en rien le patrimoine génétique de l'individu puisque ses cellules germinales ne sont pas concernées. La thérapie génique est à l'étude chez l'animal depuis plusieurs années et elle sera vraisemblablement tentée prochainement chez l'homme. Elle n'est que difficilement envisageable en routine chez l'animal domestique, étant donné sa complexité et son coût.

Pour être transmis à la descendance un gène doit être intégré d'une manière ou d'une autre aux cellules germinales. La méthode radicale consiste évidemment à s'adresser à la première cellule de l'embryon dont découleront toutes les cellules de l'individu au cours de son développement. Cette opération est la transgenèse.

Les méthodes de transgenèse

Les méthodes de transfert de gène utilisées au laboratoire sont relativement peu efficaces puisque le plus souvent pas plus d'une cellule sur 100.000 ne garde le gène étranger. Elles

Aucune méthode de transgenèse n'est actuellement efficace. La micro injection reste la plus utilisée.



1 Embryon de lapin maintenu par une pipette en verre dans le champ d'un microscope (x 200). On distingue, accolés au centre de l'embryon, les deux pronoyaux parentaux. Le plus petit, en haut, est issu de l'ovocyte. Le plus gros, en dessous est issu du spermatozoïde. L'embryon est enfermé dans une zone pellucide sur laquelle on distingue encore de nombreux spermatozoïdes.
2 L'opération de microinjection consiste à introduire une aiguille en verre à l'intérieur de l'un des pronoyaux ; ici, le pronoyau mâle.
3 L'injection d'une solution contenant des gènes dilate le pronoyau.
Photos Jean-Pierre Ozil

ne sauraient donc s'appliquer aux embryons qui sont des cellules rares et d'un coût élevé. Essentiellement trois approches ont été retenues pour obtenir des animaux transgéniques :

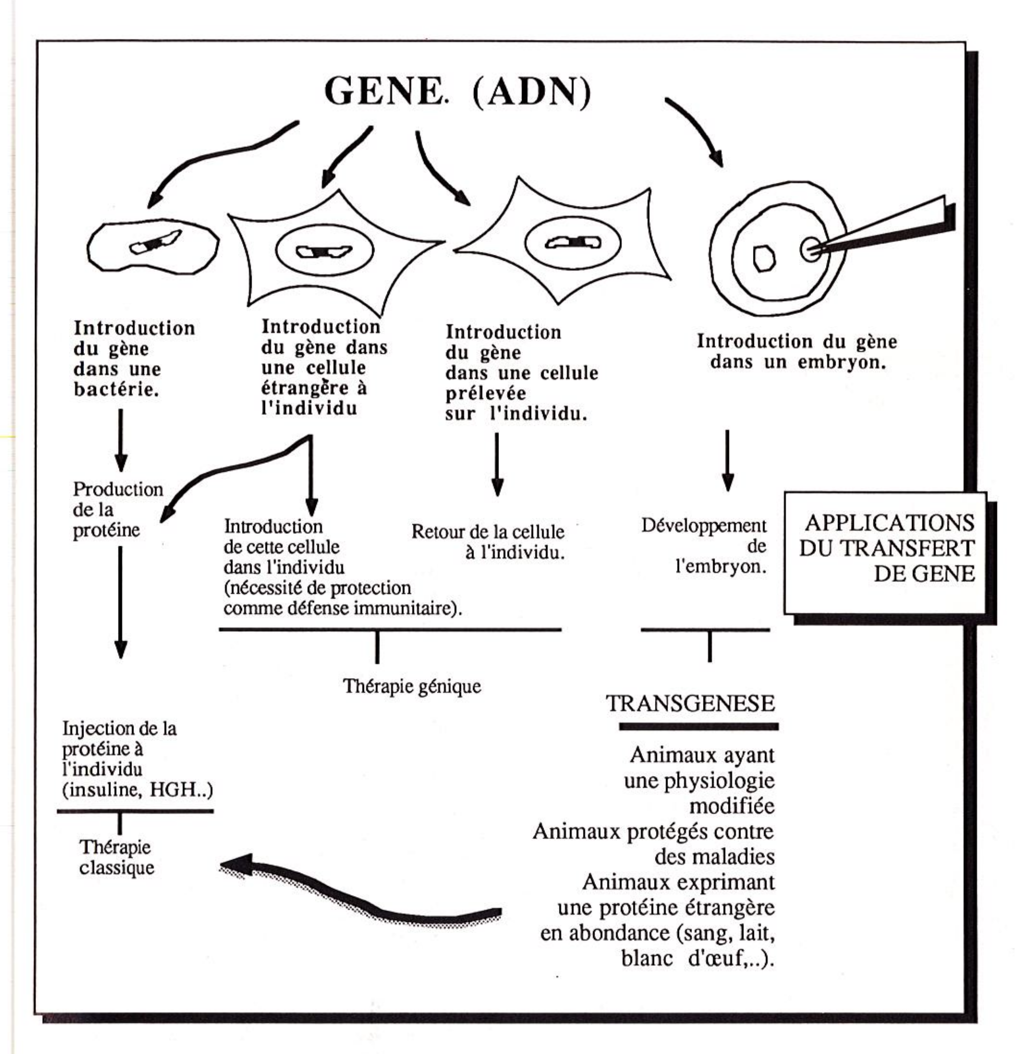
1o) **La microinjection.** La microinjection du gène se fait en général directement dans le pronoyau mâle (apporté par le spermatozoïde). Cette méthode, quoique laborieuse et relativement peu efficace, est la seule utilisée en routine chez les mammifères. Chez les vertébrés inférieurs et les invertébrés, une injection du gène dans la cellule embryonnaire conduit à l'obtention d'un taux relativement élevé d'animaux transgéniques. C'est cette méthode qui est utilisée au Centre de Jouy-en-Josas pour l'obtention de truites transgéniques. Chez l'animal de référence qui est la souris, environ un embryon seulement sur cent manipulés devient un adulte transgénique. Les manipulations multiples de l'embryon, prélèvement, microinjection, réintroduction dans l'oviducte d'une femelle adoptrice, sont la cause essentielle de ce mauvais rendement. Chez les animaux domestiques, les rendements sont au maximum égaux et le plus souvent inférieurs à ceux obtenus chez la souris. Il est donc clair que l'extension de cette technique aux gros animaux n'est pas simple étant donné le coût de chaque embryon et de leur manipulation. Cette technique, qui est sans doute perfectible, a donc déjà montré ses limites.

2o) **L'utilisation de vecteurs viraux.** Un virus est un petit assemblage de messages génétiques qui doivent pénétrer dans une cellule pour être exprimés. En effet, seule la cellule contient la machinerie de décodage. Un virus pour se multiplier doit pénétrer efficacement dans une cellule pour la parasiter. Les virus sont donc des vecteurs possibles pour des gènes étrangers. Une catégorie particulière de virus, les rétrovirus, a particulièrement retenu l'attention des chercheurs. Ces virus doivent en effet s'intégrer au milieu des gènes de la cellule infectée pour pouvoir se répliquer. Tout gène étranger inséré parmi les gènes du virus est donc susceptible d'être transféré ainsi dans la cellule infectée. Cette approche est celle retenue pour les oiseaux, chez lesquels les embryons se prêtent mal à la manipulation. L'INRA, associé au laboratoire du Professeur V.M. Nigon de l'Université de Lyon, s'est engagé dans cette voie.

L'utilisation de ces vecteurs n'est pas encore devenue une routine même si des progrès très substantiels ont été faits. Elle pose des problèmes spécifiques particulièrement délicats. Les virus vecteurs doivent à la fois avoir gardé un taux d'infectivité élevé, ne pas se propager et permettre une expression si possible contrôlée du gène étranger. Ces exigences plus ou moins contradictoires imposent que des études très approfondies soient menées pour que soient très précisément définies les conditions d'utilisation éventuelle des vecteurs rétroviraux.

3o) **L'utilisation des cellules souches embryonnaires.** Des études fondamentales conduites chez la souris ont permis d'isoler des lignées de cellules embryonnaires non différenciées. Ces cellules, réintroduites au travers des cellules d'un embryon précoce se multiplient et elles participent à la formation des organes de l'individu en développement qui devient alors un animal chimère et mosaïque. Les cellules germinales de cet individu qui dérivent des cellules étrangères artificiellement introduites, portent donc le patrimoine génétique de ces cellules. Les descendants de ces animaux seront homogènes et ils transmettront tous le patrimoine génétique de la lignée cellulaire d'origine.

Un gène étranger peut être introduit dans ces cellules en culture avant qu'elles ne soient réintroduites dans un embryon.



Ces cellules sont alors le véhicule pour le gène étranger. L'avantage de cette méthode réside dans le fait que l'opération délicate qu'est le transfert du gène étranger est réalisée *in vitro* dans des cellules en culture et non directement dans l'embryon. Seules les cellules qui portent le gène étranger sous une forme non altérée sont conservées et introduites dans l'embryon. Cette approche a été couronnée de succès chez la souris. Des lignées de cellules non différenciées de porcin et de bovin sont à l'étude dans plusieurs pays étrangers. De telles lignées permettraient de contourner la méthode de microinjection si peu adaptée à la transgenèse chez les gros animaux.

Le devenir des transgènes

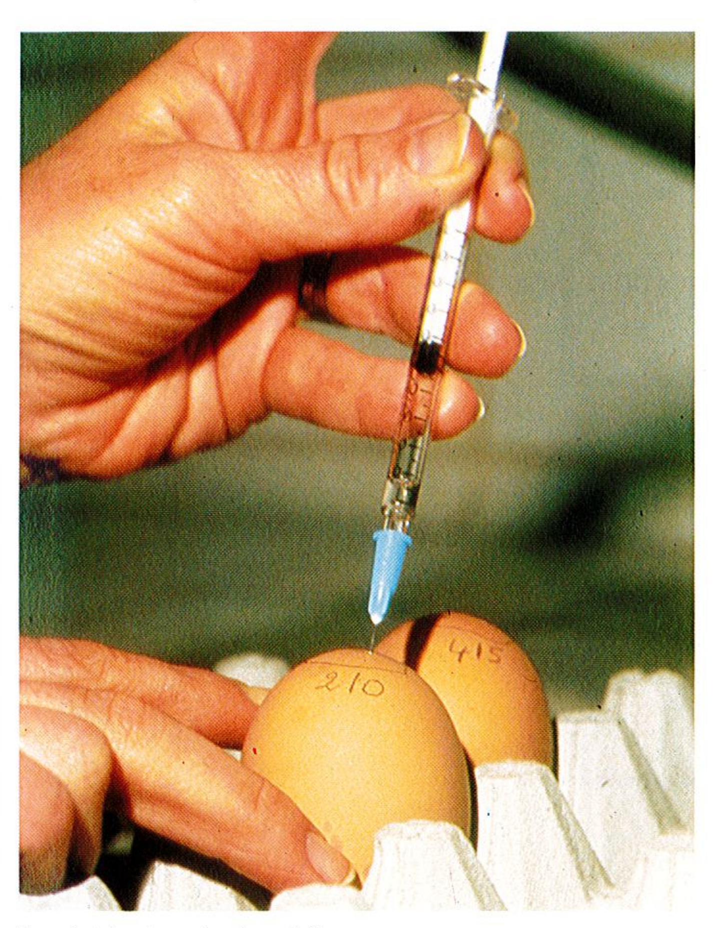
Les transgènes sont transmis selon les lois mendeliennes.

Les gènes introduits dans l'embryon s'insèrent dans des régions totalement imprévisibles du génome. Il est classique de trouver le même gène sur un chromosome différent chez les divers animaux transgéniques. Ces gènes sont transmis de manière stable selon les lois mendéliennes. Le taux d'expression des transgènes est assez imprévisible et il semble dépendre surtout de la région du génome dans laquelle ils se sont intégrés. Dans la plupart des cas un transgène s'exprime spécifiquement dans le tissu où il s'exprime normalement. Ainsi le gène de l'insuline humaine ne s'exprime dans une souris transgénique que dans les cellules pancréatiques et son expression est fortement stimulée, comme le gène de souris endogène, par le glucose. Un transgène qui possède tous les éléments régulateurs s'exprime donc souvent comme un gène normal, quelle que soit sa position dans le génome.

Les applications de la transgenèse ne seront que progressives.

Les applications de la transgenèse

1°) **La recherche fondamentale.** Les seuls vrais succès de la technique de transgenèse actuellement concernent des études fondamentales. Cette technique permet en effet d'aborder d'une manière nouvelle et particulièrement fructueuse l'étude des régions régulatrices des gènes, du rôle des



Transfert de gènes chez les volailles.
Photo Yves Salichon

gènes dans le développement embryonnaire et la différenciation cellulaire, ainsi que dans les processus de cancérogenèse, etc. Elle est devenue une routine, chez la souris, dans plus de cent laboratoires et son importance ne peut que croître dans les années à venir.

2o) **L'utilisation des animaux comme fermenteurs vivants.** De plus en plus de protéines à intérêt pharmaceutique ou vétérinaire vont être produites par des organismes vivants. Les bactéries qui abritent les gènes étrangers correspondants sont déjà utilisées industriellement à cet effet. Ces organismes ne peuvent cependant pas synthétiser toutes les protéines sous leur forme active. Des modifications spécifiques dans la structure de certaines protéines ne peuvent être apportées que par des cellules animales. De telles cellules en culture peuvent exprimer des gènes étrangers, mais le prix de revient de ce type de culture est encore trop élevé pour permettre un développement industriel. Des animaux transgéniques abritant un transgène programmé pour permettre à la protéine correspondante d'être sécrétée dans le sang, le lait ou le blanc d'œuf peuvent être virtuellement obtenus. Ces fluides biologiques aisément collectables en abondance peuvent être la source de protéines rares. De tels programmes de recherche se développent un peu partout dans le monde, et les laboratoires de biotechnologie du Centre de Jouy-en-Josas sont engagés dans des projets de ce type.

3o) **La protection des animaux contre les maladies.** Il est possible d'imaginer différentes méthodes permettant de bloquer à un point ou à un autre le cycle de réplication d'un virus. Un virus ne peut pénétrer dans une cellule que parce que la protéine de son enveloppe se lie à certaines molécules de la membrane de la cellule cible. Une cellule qui a reçu le gène codant pour la protéine de l'enveloppe virale et exprimant cette protéine, peut se trouver définitivement protégée contre une infection virale. En effet, la protéine enveloppe qui a une haute affinité avec les molécules membranaires de la cellule que reconnaît le virus, va se lier à ces molécules et occuper la place qu'occupe le virus lors de la première phase de l'infection. Un animal transgénique exprimant dans toutes ses cellules la protéine enveloppe d'un virus peut donc se trouver protégé définitivement, lui et sa descendance, contre ce virus.

Il est également possible d'imaginer apporter la protéine enveloppe d'un virus par l'intermédiaire du lait d'une femelle transgénique. Les récepteurs intestinaux au virus peuvent être alors saturés par la protéine enveloppe du lait qu'absorbe le jeune qui se trouve ainsi protégé contre une éventuelle infection.

D'autres approches plus subtiles sur le plan du mécanisme ont également été envisagées. Il est en effet possible de neutraliser l'expression d'un gène dans une cellule, donc l'expression d'un gène viral, en faisant s'exprimer en abondance un ARN ayant une structure complémentaire de l'ARN normal. En s'associant à l'ARN normal qui porte un message génétique, l'ARN anti-sens neutralise cet ARN et il ne permet donc plus au message génétique qu'il contient d'être exprimé. Un animal transgénique exprimant un gène anti-sens dirigé contre un gène viral peut se trouver protégé contre ce virus.

Certains animaux sont naturellement résistants vis-à-vis de certaines maladies et des gènes de résistance ont été identifiés. De tels gènes peuvent être réintroduits dans des embryons et ils sont susceptibles de protéger les animaux transgéniques qui les portent.

Ces quelques exemples ne représentent qu'une partie de ce qui peut être imaginé dans ce domaine.

4o) **La création de races ayant des caractéristiques génétiques nouvelles.** Il est facile d'imaginer obtenir des animaux transgéniques qui ont acquis des caractéristiques génétiques nouvelles intéressantes pour l'élevage. Les gènes qui modifient la physiologie des animaux peuvent contrôler directement la synthèse d'hormones ou être impliqués dans la synthèse d'enzymes du métabolisme par exemple. Le transfert de tels gènes peut effectivement conférer de nouvelles propriétés aux animaux. Ainsi ont pu être obtenues des souris dont la taille est deux fois celle des animaux normaux. Ces souris transgéniques expriment en abondance un gène d'hormone de croissance. Cette expérience qui est un incontestable succès sur le plan biochimique est un échec non moins contestable sur le plan physiologique. Les souris géantes sont en effet en mauvaise santé, en raison de l'expression excessive du gène étranger. Des porcs et des moutons transgéniques exprimant un gène d'hormone de croissance ont également été obtenus. Ces animaux n'ont pas eu de croissance véritablement accélérée ou augmentée, et leur santé était le plus souvent altérée. Cet exemple met en évidence toutes les difficultés d'une telle entreprise. Il est en effet très délicat de modifier utilement de manière définitive la physiologie d'un organisme pluricellulaire. L'expression d'une fonction biologique est le résultat d'équilibres subtils qu'on ne peut modifier d'une manière quelconque. Une telle entreprise suppose que l'on connaisse parfaitement les gènes impliqués dans le contrôle de la fonction biologique que l'on veut modifier, ainsi que les conséquences de la sous-expression ou de la sur-expression de ces gènes. Il est par ailleurs nécessaire de pouvoir contrôler l'expression du transgène d'une manière simple et fiable. Ces conditions ne sont réunies dans aucun des cas étudiés jusqu'à maintenant.

L'obtention de races nouvelles par la transgenèse se heurte aussi à un manque de connaissances fondamentales sur le rôle et le fonctionnement des gènes.

Les perspectives de la transgenèse

Les biologistes et les biotechnologistes ne sauraient plus se passer de la transgenèse. Les véritables succès de ces techniques pour ce qui est des applications sont encore à venir, mais il ne peut plus faire de doute qu'ils viendront. Les premiers problèmes qui seront résolus sont très vraisemblablement ceux relatifs à la production de protéines étrangères dans des fluides biologiques (sang, lait, blanc d'œuf). Les autres problèmes ne trouveront que progressivement une solution. Il est clair qu'en ce qui concerne les animaux domestiques des techniques doivent être mises au point pour améliorer le rendement de transgenèse. L'étude fondamentale des gènes et de leurs éléments régulateurs est tout aussi importante. Les animaux domestiques ayant des caractéristiques génétiques nouvelles n'arriveront probablement pas de manière massive dans les élevages avant la fin de ce siècle. Les techniques modernes de reproduction et le clonage des animaux qui commence à se développer accéléreront la diffusion des transgènes dans les troupeaux. Quoiqu'il en soit, tout le monde s'accorde pour penser que la transgenèse chez les animaux domestiques ne sera couronnée de succès qu'après un effort humain et financier important et suivi.

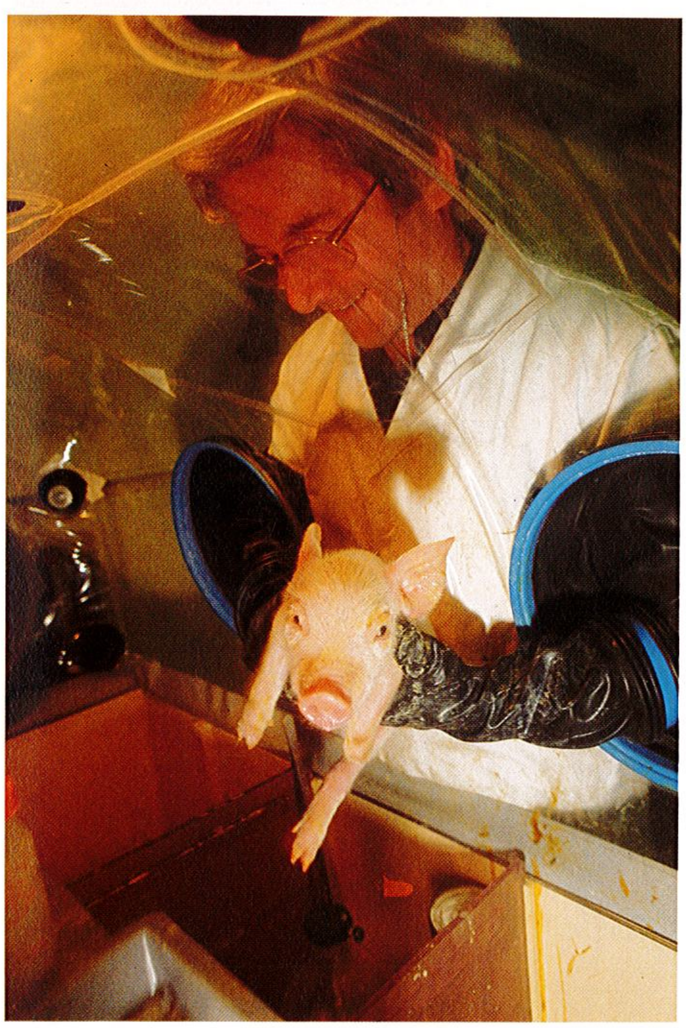
Les nouvelles races ne seront pas dans les fermes avant la fin du siècle.

Louis-Marie Houdebine
Physiologie de la lactation

Signalisation de l'Ecologie microbienne par Michel Henri Viot.

Ecologie microbienne du tube digestif

L'homme et tous les animaux d'élevage abritent dans leur tube digestif une masse énorme de bactéries : un homme adulte véhicule cent mille milliards de bactéries vivantes dans son tube digestif, alors que l'ensemble de son organisme n'est composé que de dix mille milliards de cellules. Cette flore bactérienne du tube digestif composée d'un nombre très élevé d'espèces bactériennes différentes est encore imparfaitement connue, chez l'homme comme chez les animaux domestiques, mais on sait qu'elle exerce des effets physiologiques nombreux sur l'hôte qui l'héberge. Certaines de ces bactéries peuvent produire des métabolites nuisibles à l'hôte, comme des toxines, d'autres des métabolites utiles, par exemple des vitamines. L'équilibre de la flore est susceptible de varier au profit des souches nuisibles dans certaines circonstances telles que l'ingestion d'antibiotiques ou une modification du régime alimentaire. On assiste alors à l'apparition de manifestations pathologiques se traduisant souvent par des diarrhées, parfois mortelles.



Le porcelet axénique, ici photographié juste après son introduction dans son isolateur, constitue un outil de choix pour étudier la flore du nouveau-né. Photo INRA

Cette flore intestinale représente une barrière extrêmement efficace contre l'invasion de l'intestin par des bactéries venant de l'environnement.

De nombreuses substances sont produites par les bactéries dans les parties distales de l'intestin, là où le nombre de cellules vivantes est compris entre dix et cent milliards par gramme de contenu intestinal, à partir des aliments et des substances endogènes sécrétées ou excrétées qui ont échappé à la digestion dans l'intestin grêle. Certaines de ces substances peuvent exercer une activité physiologique loin de leur site de production parce qu'elles traversent la paroi intestinale et sont véhiculées par le sang et la lymphe dans tout l'organisme de l'hôte. C'est ainsi que de nombreuses caractéristiques anatomiques (telle la structure de la paroi de l'intestion grêle), physiologiques (tels le transit du bol alimentaire, la vitesse de renouvellement des cellules intestinales) et immunologiques (telle la maturation du système immunitaire intestinal) sont sous la dépendance de la flore intestinale. De surcroît cette flore intestinale représente une barrière extrêmement efficace contre l'invasion de l'intestin par des bactéries venant de l'environnement et qui provoqueraient des maladies graves, voire mortelles, si elles se développaient dans la lumière intestinale. L'effet de barrière est l'une des fonctions essentielles exercée par la flore intestinale : il protège l'hôte avant toute intervention de ses défenses immunitaires quelle que soit la taille de l'inoculum de bactéries potentiellement pathogènes ingéré par l'hôte.

D'autres mécanismes interviennent dans le maintien ou la dégradation de l'état de santé de l'hôte : ceux qui s'opposent à la production de substances nuisibles (irritantes, co-cancérigènes, toxiques pour les cellules intestinales ou hépatiques) par certaines bactéries résidentes, et ceux qui optimalisent la production de substances utiles (vitamines) ou la réutilisation par l'hôte de substances incomplètement digérées par ses enzymes mais que certaines bactéries résidentes savent transformer en substances utilisables par l'hôte (acides organiques).

En outre, chez certains animaux, la flore bactérienne exerce un rôle nutritionnel essentiel. C'est le cas des ruminants, qui possèdent un réservoir situé au début de l'intestin (la panse, ou rumen), ou les enzymes bactériennes suppléent à l'absence des enzymes de l'hôte.

L'équilibre entre les bactéries résidentes qui sont utiles et celles qui sont nuisibles est fragile. Il est susceptible de varier en fonction du régime alimentaire. L'ingestion de substances antibactériennes peut être responsable de véritables catastrophes écologiques, d'autant plus graves qu'on ne sait pas, à l'heure actuelle, rétablir un équilibre bactérien favorable à l'hôte.

Le jeune mammifère naît sans bactéries, mais les bactéries peuplent son tube digestif dans les 6 à 12 heures qui suivent la naissance, quelles que soient les précautions d'hygiène dont il

est entouré. Cet ensemencement initial se fait actuellement dans des conditions totalement incontrôlées chez l'Homme comme chez les animaux domestiques. Or, on constate que la fréquence des pathologies digestives est particulièrement élevée chez le nouveau-né qu'il soit humain ou animal.

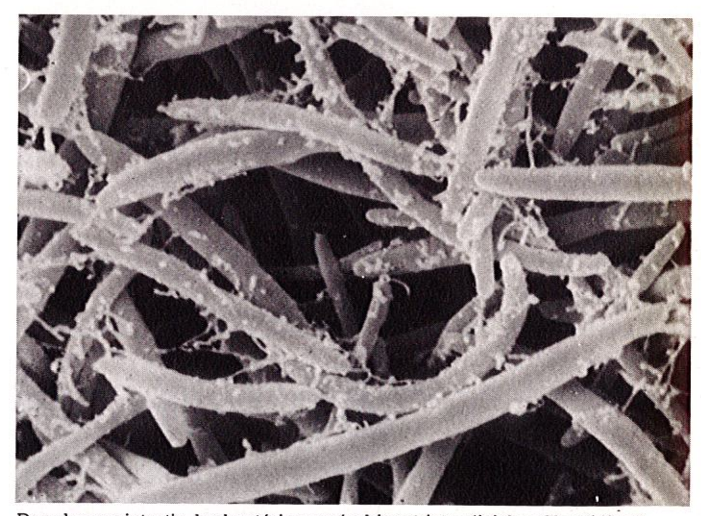
Chez l'adulte l'équilibre de la flore du tube digestif peut varier considérablement en fonction de divers facteurs du milieu dont le régime alimentaire est sans doute le plus important. Les variations de l'équilibre sont à l'origine de nombreuses situations pathologiques.

La raison en est que les mécanismes qui président à l'élaboration de la flore intestinale de l'adulte nous sont encore pratiquement inconnus. On sait seulement qu'un petit nombre d'espèces bactériennes savent coloniser l'intestin du nouveau-né. Ensuite d'autres séquences d'implantation bactérienne ont lieu, jusqu'à ce que la flore bactérienne s'oppose à toute implantation des bactéries ingérées par l'hôte.

L'enjeu des recherches est de connaître les mécanismes de régulation responsables du fait que la flore intestinale est utile ou nuisible à l'hôte.

L'enjeu des recherches poursuivies au Laboratoire d'Ecologie Microbienne de l'INRA est de connaître les mécanismes de régulation qui sont responsables du fait que la flore intestinale est utile ou nuisible à l'hôte, dans l'espoir de pouvoir un jour maîtriser ces mécanismes pour que l'hôte en tire le meilleur profit.

L'INRA est maintenant doté des instruments biologiques indispensables à l'étude de l'écologie microbienne du tube digestif : **les animaux axéniques.** Ces animaux prélevés stérilement à la naissance sont élevés ensuite en l'absence complète de microbes, dans des tentes plastiques appelées « isolateurs ». Les animaux axéniques peuvent ensuite être réassociés avec des bactéries connues (animaux gnotoxéniques). La comparaison entre animaux gnototoxéniques et axéniques permet d'évaluer le rôle des bactéries associées à l'animal et sa modulation par l'environnement (autres bactéries, aliments).



Dans le gros intestin, les bactéries anaérobies strictes (ici des *Clostridium*) forment un feutrage épais accolé à la muqueuse.
Photo INRA

Les travaux du Laboratoire d'Ecologie Microbienne se développent actuellement dans cinq directions de recherches principales.

- La première direction concerne les **effets de barrière** exercés par certaines bactéries du tube digestif à l'égard des autres bactéries de l'environnement : lorsque ces bactéries de barrière sont présentes dans le tube digestif, elles empêchent complètement la prolifération des bactéries que l'animal ingère et qui transitent dans son tube digestif. L'application de ces recherches sera l'établissement contrôlé d'une flore de barrière pour lutter contre les bactéries entérotoxinogènes, comme certains *Clostridium* et certains *Escherichia coli* ou pour empêcher le « portage sain » de bactéries telles que les salmonelles. Elle se heurte actuellement au manque de données de base sur les mécanismes des effets de barrière et de l'implantation des bactéries dans le tube digestif.

A plus long terme, on espère contrôler l'implantation des bactéries de barrière qui ne peuvent pas coloniser l'intestin du nouveau-né. Encore faudra-t-il savoir à quel moment les introduire dans l'écosystème intestinal.

L'aliment, ou certaines bactéries, peuvent jouer un rôle modulateur important sur la production des toxines.

- La seconde direction de recherches concerne **la production de substances toxiques** dans l'intestin : toxines, notamment celles produites par des souches de *Clostridium* et d'*Escherichia coli,* et certains produits de métabolisme bactérien, tels que les amines ou les dérivés de substances complexes, appelées glucosinolates, que l'on trouve par exemple dans le tourteau de colza. On s'efforce de mieux connaître les mécanismes de production de ces produits nuisibles ainsi que les interactions métaboliques qui peuvent s'y opposer. Par exemple, on a montré que l'aliment, ou certaines bactéries, peuvent jouer un rôle modulateur important sur la production

des toxines de *Clostridium difficile,* sans pour autant modifier son niveau d'implantation dans l'intestin. On a aussi montré que le caractère pathogène de certaines souches d'*Escherichia coli,* différant selon les individus, dépendait du génome du porcelet axénique, ce qui permettrait d'envisager une sélection d'animaux ayant une meilleure résistance vis-à-vis de ces pathogènes.



Dans l'iléon, les bactéries anaérobies strictes s'établissent dans les anfractuosités de la muqueuse où elles peuvent résister à l'effet du péristaltisme intestinal.
Photo INRA

La nature de l'alimentation conditionne la présence de certaines bactéries dans la flore du tube digestif.

● La troisième direction de recherches, directement reliée aux problèmes de nutrition, concerne les **interactions entre la flore du tube digestif et l'aliment.**

On sait maintenant que la nature de l'alimentation conditionne la présence de certaines bactéries dans la flore du tube digestif et que l'on peut ainsi favoriser la multiplication des bactéries utiles, bactéries de barrière par exemple, en agissant sur le régime alimentaire. On sait aussi que l'aliment intervient dans le métabolisme des bactéries intestinales. On s'intéresse en particulier aux nouveaux aliments ou additifs alimentaires qui ne sont ni absorbés dans l'intestin grêle ni attaqués par les enzymes de l'hôte. Par exemple certains glucides indigestibles, comme le lactose, les pectines, certains sucres nouveaux utilisés à la place du saccharose. Les fractions indigestibles ou incomplètement digérées de l'aliment, constituent autant de substrats que certaines bactéries vont transformer. Il s'en suit de nombreuses répercussions sur le fonctionnement de la flore, tels que les effets de barrière, la production de toxines ou de produits toxiques, la production d'acides organiques, et donc sur l'état de santé et/ou le gain de poids de l'hôte.



Bactéries fixées sur la muqueuse de l'intestion grêle.
Photo INRA

Le Laboratoire d'Ecologie Microbienne s'intéresse aussi au rôle de ce qu'on appelle des « probiotiques », ou encore des « biorégulateurs ». Ce sont des préparations empiriques, contenant des bactéries vivantes qui sont ajoutées à l'aliment des animaux, ou font partie de l'alimentation humaine (yogourt). Leur rôle est d'améliorer la croissance pondérale des animaux et/ou leur état de santé et celui de l'Homme. Le Laboratoire d'Ecologie Microbienne tentera d'élucider les mécanismes d'action de celles des préparations dont le rôle bénéfique pour l'hôte sera dûment établi. La connaissance des mécanismes permettra en effet de choisir les meilleures préparations bactériennes à utiliser en alimentation humaine et animale, éventuellement d'en créer d'autres par les techniques du génie génétique.

Les bactéries intestinales jouent un rôle dans le fonctionnement du système immunitaire de l'hôte.

● La quatrième direction de recherches a trait au **rôle des bactéries intestinales sur le fonctionnement du système immunitaire de l'hôte :** production d'anticorps et d'immunomodulateurs. On sait, en effet, qu'un hôte axénique possède un système immunitaire immature malgré les antigènes présents dans ses aliments. On sait aussi que les bactéries intestinales n'ont pas toutes le même pouvoir immunostimulant, et il serait utile de connaître celles qui sont les plus efficaces.

Quels mécanismes contrôlent les séquences d'implantation des bactéries intestinales chez le nouveau-né humain ?

● La cinquième direction de recherches concerne les **mécanismes qui contrôlent les séquences d'implantation des bactéries intestinales.** Quelle est la part de l'aliment et celle des substances endogènes de l'hôte, quelle est la part des substances inhibitrices et celle des facteurs de croissance bactériens, quelle est la part des interactions métaboliques et celle des effets de barrière dans les mécanismes qui interviennent dans les séquences d'implantation des bactéries intestinales ?

Des applications de ces recherches sont à attendre dans le domaine des aliments du nouveau-né (laits dits « maternisés ») et ceux du nourrisson, dont la composition n'a jamais été, jusqu'ici, étudiée dans l'optique d'une implantation optimale de la flore bactérienne.

A plus ou moins long terme, cet ensemble de travaux devrait aboutir à une meilleure connaissance des multiples interactions entre l'hôte, son régime alimentaire et sa flore intestinale, et arriver à une meilleure gestion de ce potentiel enzymatique énorme que représente la flore bactérienne du tube digestif.

Robert Ducluzeau
Ecologie microbienne

Signalisation de la Virologie et immunologie moléculaires par Michel Henri Viot.

Vaccination antivirale : nouvelles perspectives

Un organisme en proie à une infection virale développe des réactions de défense qui lui permettent d'être efficacement prémuni lors d'une infection ultérieure. Le but de la vaccination est bien sûr d'installer cette immunité spécifique en l'absence des désordres pathologiques associés à l'infection naturelle. Les vaccins actuels, vivants ou inactivés, ont rendu d'immenses services mais ils sont perfectibles. Les nouvelles technologies permettent d'envisager de nouveaux types de préparations vaccinales.

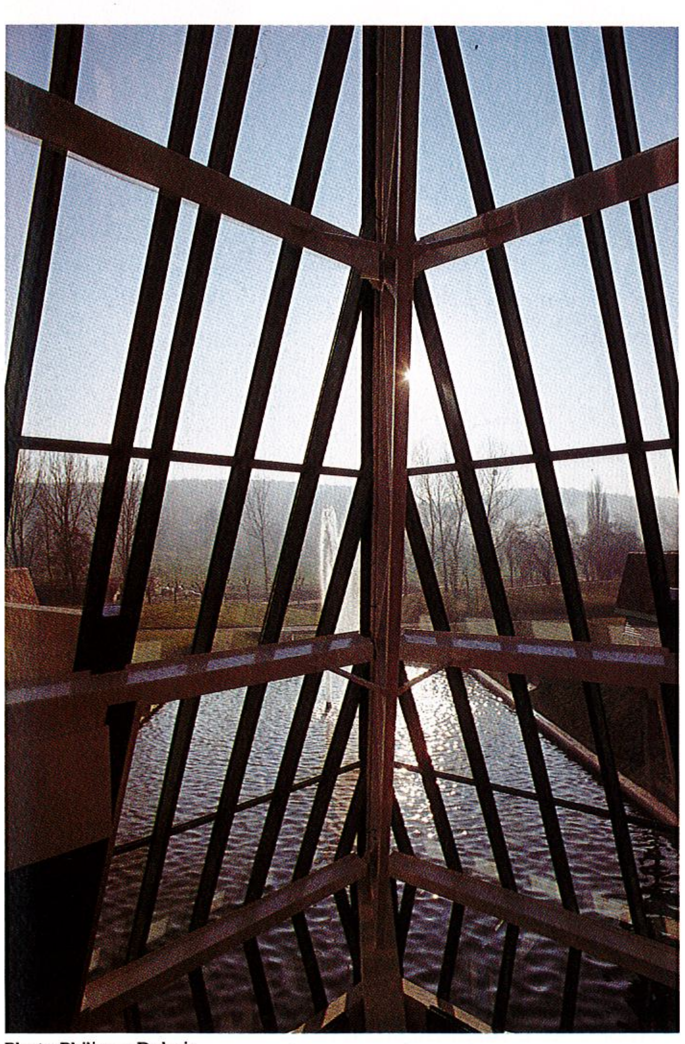


Photo Philippe Dubois

Grandeur et servitudes des vaccins conventionnels

Quoiqu'ayant bénéficié d'améliorations considérables au fil du temps, les méthodes de vaccination antivirale n'ont, pour l'essentiel, guère varié depuis les travaux de Jenner et de Pasteur. Les préparations actuelles se présentent sous deux formes : d'une part les vaccins à souches atténuées, dits "vivants," qui confèrent une immunité proche de celle qui résulte de l'infection, d'autre part les vaccins inertes, dans lesquels le virus est inactivé par un processus physique ou chimique, d'où une grande sûreté d'utilisation.

De tels vaccins ont remporté d'incontestables victoires : en médecine vétérinaire par exemple, ils ont permis de juguler des viroses dévastatrices comme la peste porcine classique ou la fièvre aphteuse chez les bovins. Cela étant, ils souffrent de certaines imperfections tant au plan de la fabrication que de l'utilisation. Ainsi, les souches atténuées ne sont obtenues qu'au prix d'une sélection longue et semi-empirique. Certaines d'entre elles présentent un pouvoir pathogène résiduel non négligeable, et le risque de retour vers la virulence n'est jamais écarté. Quant aux vaccins inactivés, leur efficacité requiert l'emploi de doses très importantes ou réitérées ; de plus, le risque d'inactivation incomplète n'est pas nul. Enfin l'on conçoit que la production en masse de certains pathogènes exige un confinement hautement contraignant pour le fabricant.

Le souci d'accroître l'innocuité ou l'efficacité des préparations actuelles, mais aussi la nécessité de créer de nouveaux vaccins contre des viroses pour lesquelles n'existe encore aucune prophylaxie médicale efficace, ont donc incité les chercheurs à développer des procédés radicalement nouveaux. L'énorme potentiel d'application des biotechnologies, notamment le génie génétique, a rendu possible l'évolution à laquelle on assiste.

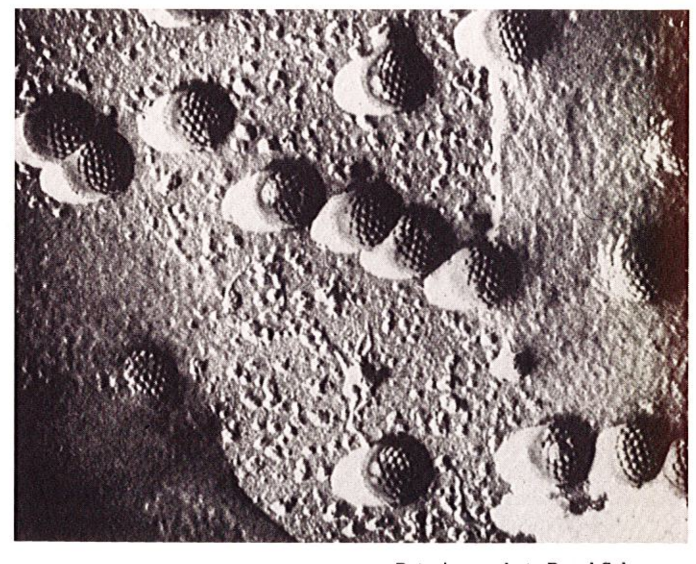
Des virus et des antigènes

Les virus sont des "objets biologiques" dont le génome est constitué soit d'ADN soit d'ARN ; c'est-à-dire que leur information génétique est portée par une ou plusieurs molécules d'ADN ou d'ARN. Ce génome est empaqueté dans une coque protéique ou dans une enveloppe lipoprotéique, dont la structure est propre à chaque famille. Les protéines situées à la superficie des virus déterminent leur tropisme, autrement dit la capacité à trouver leur cible : les cellules de l'hôte où s'exprime leur pouvoir pathogène. Les cellules ainsi infectées se mettent à fabriquer des protéines codées par le génome de

l'envahisseur. Ces dernières possèdent virtuellement une activité "antigénique," c'est-à-dire la capacité d'induire une réponse immune spécifique. Cependant seules quelques-unes, voire même l'une d'entre elles, sont responsables de la réponse protectrice, dont le mécanisme précis est adapté à chaque type de virus et à son tropisme : synthèse d'anticorps neutralisant le pouvoir infectieux viral, ou activation de cellules lymphocytaires aptes à éliminer les cellules infectées. Ces protéines, dites **antigènes protecteurs,** constituent le "principe actif" qui confère leur efficacité aux vaccins inertes comme aux vaccins vivants. Ces données laissent entrevoir la possibilité de développer de nouveaux types de vaccins en faisant appel soit au virus entier, soit à une fraction sous-virale, voire même à un fragment d'antigène : d'où la diversité des stratégies envisagées.

Antigènes synthétiques

Dans cet assemblage d'antigènes qu'est un virus, chaque antigène est lui-même constitué d'une mosaïque de **déterminants antigéniques,** ou épitopes, dont certains sont préférentiellement reconnus par le système immunitaire. C'est là ce qui ressort de l'analyse fine de la structure antigénique de nombreuses protéines virales à l'aide d'**anticorps "monoclonaux"** (issus de la technologie des hybridomes), dont la spécificité est restreinte à un épitope unique. Or s'il est inenvisageable de synthétiser par voie chimique une chaîne protéique complète, il est en revanche possible d'en assembler un fragment, de la taille d'un épitope par exemple. Ces **peptides synthétiques** mimant un épitope représentent conceptuellement un vaccin idéal, car chimiquement défini. Cela explique qu'en dépit de certains obstacles, ils fassent l'objet de nombreux travaux. Il a été prouvé que l'injection d'un peptide synthétique correspondant à un épitope immunodominant du virus de la fièvre aphteuse induisait chez les bovins la synthèse d'anticorps neutralisants ; mais la protection engendrée n'était que partielle, et il est clair que la voie chimique ne pourra se substituer à la voie biosynthétique qu'au prix d'autres innovations.



Rotavirus - photo Raoul Scherrer.

Antigènes recombinants et vecteurs de présentation

Le clonage moléculaire d'un gène, autrement dit son isolement et son obtention sous forme de copies multiples, est devenue une opération courante grâce au génie génétique. Ce terme désigne, rappelons-le, un ensemble de techniques d'intervention sur l'ADN, et notamment la **recombinaison,** c'est-à-dire le transfert d'un fragment d'ADN d'un génome à un autre. Moyennant une construction appropriée, il est même possible d'obtenir qu'un gène cloné s'exprime - c'est-à-dire que soit synthétisée la protéine pour laquelle il code - dans un organisme étranger. Une telle reprogrammation génétique de la cellule de bactérie ou de mammifère est réalisable du fait de l'universalité du code génétique.

Cette technologie est naturellement applicable aux gènes qui codent pour des antigènes viraux, y compris lorsque le gène provient d'un virus à ARN (à condition de disposer d'une copie ADN de ce gène). Le but visé est ici l'obtention d'une sous-unité virale en l'absence de tout autre constituant, non essentiel ou dangereux, du virus considéré. Certes l'idée

d'une **vaccination par une sous-unité virale** est antérieure à l'avènement du génie génétique, mais cette technologie en facilite considérablement la réalisation, en particulier par une production en masse bien plus aisée qu'avec les procédés classiques (en fermenteur de bactéries ou de levures par exemple). Un nombre croissant de ces **"antigènes viraux recombinants"** sont ainsi obtenus. Pour autant, leur efficacité vaccinale reste à établir. L'un des exemples le plus connu est l'hyperexpression dans la bactérie Escherichia coli de la protéine VP1 du virus de la fièvre aphteuse. Des animaux inoculés avec la protéine VP1 recombinante se montrent capables de résister à l'épreuve virulente. Cependant les doses requises sont encore trop importantes pour que l'on puisse songer à une utilisation prophylactique. Cet insuccès partiel confirme que le mode de présentation de l'antigène, en l'occurence une protéine soluble au lieu d'un virus, est un paramètre important.

C'est en partie pour tenter de pallier cet écueil que s'est développée une approche différente, dont le but est de présenter plus avantageusement les déterminants antigéniques au système immunitaire, en les exposant à la surface d'une bactérie ou d'une particule pseudo-virale : **un vecteur de présentation.** La technique dite de fusion de gènes permet en effet de créer une protéine hybride, associant un fragment d'antigène avec une protéine de la paroi bactérienne par exemple.

Vecteurs viraux

Intimement liée dans son principe même à la technologie de l'ADN recombinant, cette approche consiste à introduire un gène codant pour une protéine immunogène dans le génome d'un agent infectieux mais non pathogène, appelé **vecteur ;** celui-ci, en se multipliant dans l'organisme, va produire l'antigène à la place du virus dont il provient. L'on tente ainsi d'allier les avantages du vaccin "sous-unité" à ceux du vaccin "vivant," qui procure une immunité plus solide et plus durable. Les vecteurs viraux, outre évidemment l'absence de pouvoir pathogène chez l'animal, doivent posséder un génome à ADN, ce qui facilite les opérations de recombinaison, et être capables d'héberger un fragment d'ADN étranger sans perdre leur faculté de réplication.

Leur mise au point suscite actuellement de nombreux travaux et les premiers résultats sont incontestablement prometteurs. Le vecteur le plus sollicité a été obtenu à partir d'un poxvirus, le virus de la vaccine, celui-là même auquel on doit l'éradication de la variole humaine. L'une des réussites en ce domaine est l'élaboration par la société Transgène d'un virus vaccine recombinant qui porte le gène codant pour la glycoprotéine externe du virus de la rage. L'efficacité d'une telle vaccination, y compris par voie orale, chez différentes espèces animales, dont le renard, ouvre la perspective d'une vaccination antirabique de la faune sauvage.

Souches recombinantes atténuées

Utiliser le virus lui-même comme vecteur de ses propres antigènes est possible à une condition : altérer de façon stable son pouvoir pathogène sans trop affecter ses facultés de réplication chez l'animal, ce qui reste une opération critique avec les méthodes conventionnelles. Or le génie génétique offre l'opportunité d'**atténuer rationnellement** une souche virale. Pour ce faire, il est d'abord nécessaire d'identifier dans le

génome un ou plusieurs gènes impliqués dans l'expression de la virulence. Les étapes suivantes consistent à cloner le gène de virulence, à le tronquer, puis à réinsérer le gène ainsi inactivé à la place du gène sauvage selon un processus de recombinaison homologue. Malheureusement, seuls les virus à ADN double chaîne se prêtent bien à ce type de manipulation.

C'est l'approche qui a été choisie dans le cas d'un herpèsvirus actuellement pathogène majeur dans l'espèce porcine, le virus de la pseudorage ou maladie d'Aujeszky. Des souches recombinantes TK^- (privées du gène de la thymidine kinase) montrent un pouvoir vaccinant comparable à celui des souches empiriquement atténuées. Des vaccins antipseudorage construits sur ce modèle devraient être commercialisés dans un avenir proche et devenir ainsi les premiers vaccins recombinants vivants utilisés sur le terrain.

Application aux virus responsables d'entérites néonatales

Les coronavirus et les rotavirus, responsables de diarrhées du jeune chez les animaux d'élevage, mais aussi chez l'homme, constituent l'un des pôles de recherche au sein du laboratoire. Ces virus, dont l'existence et l'impact pathologique ont été reconnus il n'y a guère plus d'une décennie, ont pour cible élective les entérocytes couvrant les villosités de l'intestin grêle, et provoquent une entérite très sévère, bien souvent fatale au nouveau-né. Il est bien établi que la protection repose sur une immunité localisée au tractus digestif. Par ailleurs l'absorption d'anticorps présents dans le lait des mères immunes protège efficacement les jeunes pendant la période critique. L'expérience a montré qu'il était très difficile d'obtenir une immunité intestinale ou lactée avec des souches atténuées selon les procédés traditionnels. De fait, les préparations vaccinales disponibles restent d'une efficacité limitée.

S'il est pour l'heure impossible d'affirmer que les nouvelles technologies permettront d'apporter des solutions de lutte contre ces virus entéropathogènes, il est du moins clair que leur mise en œuvre permet de mieux cerner les bases moléculaires de la virulence et de l'immunité dans ce type d'infection. Les travaux menés sur le rotavirus bovin visent actuellement à rechercher, parmi les protéines de la coque virale, les meilleurs candidats comme antigène protecteur. A cette fin, les gènes correspondants ont été intégrés dans le vecteur poxvirus (vaccine), et les recombinants ainsi obtenus sont testés dans le modèle souris. Dans le cas du coronavirus porcin responsable de la gastroentérite transmissible, de structure plus simple, les études se focalisent sur une glycoprotéine de masse imposante présente à la surface du virus. Les principaux sites antigéniques, ainsi qu'un déterminant de virulence ont pu être localisés sur la chaîne protéique. Les essais réalisés aux USA sur des porcs inoculés avec un virus vaccine recombinant porteur du gène codant pour cette glycoprotéine se sont soldés par un échec. Ceci illustre le fait qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de vecteur capable d'instaurer une immunité dans la sphère digestive. A cet égard, il n'est pas interdit de penser que les virus étudiés au laboratoire puissent à leur tour servir de vecteurs, précisément en raison de leur tropisme intestinal. Mais il s'agit là de projets à plus long terme, car les rotavirus comme les coronavirus ont un génome à ARN, ce qui rend les opérations extrêmement complexes.



Porcelets à la naissance (Inra Rennes St-Gilles) : le corona virus responsable de la gastroentérite des porcelets nouveaux-nés cause des pertes importantes dans les élevages naisseurs.
Photo J. Chevalier



Photo Paul Popescu

Conclusions

Telles sont, brièvement esquissées, les nouvelles perspectives en matière de fabrication de vaccins. A l'instar des vaccins traditionnels, les vaccins de seconde génération pourront être soit du type "inerte" (peptides synthétiques, antigènes recombinants), soit du type "vivant" (vecteurs réplicatifs, souche recombinante atténuée). La plupart des approches décrites demeurent au stade de la percée technologique, mais certaines sont pratiquement parvenues à celui de la réalisation. S'il est vrai qu'ils aient encore à faire leurs preuves au plan de l'efficacité et du coût de revient, de tels vaccins possèdent néanmoins des atouts majeurs. L'absence de particules pathogènes est un gage de sécurité pour le producteur comme pour l'utilisateur. Le fait que l'immunisation repose soit sur un antigène unique, soit sur une souche se distinguant du virus sauvage par l'absence d'une protéine, permet en outre de différencier animaux infectés et vaccinés (par le biais d'un test immuno-enzymatique simple sur un prélèvement sanguin) : il devient alors possible de vacciner dans un élevage tout en poursuivant un processus d'éradication, deux opérations qui jusqu'à présent étaient inconciliables.

Hubert Laude
Virologie et immunologie moléculaires

Pour en savoir plus

- Dossiers de fiches thématiques 1988 : quelques thèmes de recherche sur les Biotechnologies Animales, Végétales, Agro-Alimentaires. DIC.
- Dossier : « Biotechnologies au service de la production végétale » (10 fascicules), 110 F. Cassette vidéo et dossier : 400 F — La cassette ne sera pas vendue isolément. INRA-DIC., Service des Publications, Route de St-Cyr, 78000 VERSAILLES.
- François Grosclaude : « Polymorphisme génétique de caséines de chèvre et de vache : relations avec la qualité des laits et détection précoce ». INRA, Rapport d'activité 1987, 1988, pp. 117-119.
- François Grosclaude : « Le Polymorphisme génétique des principales lactoprotéines bovines ». Productions animales, vol. 1, nº 1, Février 1988, pp. 5-7.
- Louis-Marie Houdebine : « Les animaux transgéniques ». INRA, Rapport d'activité 1987, 1988, pp. 58-60.
- « L'avenir des biotechnologies ». La Recherche, nº spécial 188, Mai 1987, vol. 18, pp. 565-736 (plusieurs chercheurs INRA ont contribué à ce numéro).
- « Biotechnologies et production agricole. Un aperçu des grandes tendances dans le monde ». Rapport au Conseil Scientifique de l'Institut National de la Recherche Agronomique, 13 juin 1988, par André Berkaloff, professeur à l'Université Paris-sud, chargé de mission pour les Biotechnologies auprès de la Direction Générale, 18 pages.
- P. B. Joly, C. Ducos : « Les Biotechnologies ». Ed. Repère-La Découverte, 1988, 80 pages.
- Marie-Françoise Chevallier-Le Guyader. « Les Biotechnologies ». Hachette « Echos », la nouvelle encyclopédie Fondation Diderot, 1987, 80 pages.

Audiovisuels

- Transfert de gènes, 1987 ; réalisation : Gérard Paillard ; production : INRA-DIC ; durée : 4 mn 30 ; 16 mm et vidéo 3/4. Public : chercheurs, enseignants.
- Mâle ou femelle (sexage des embryons), 1987 ; réalisation : Gérard Paillard ; production : INRA-DIC ; durée 5 mn ; 16 mm et vidéo 3/4 ; Grand public.
- Les virus et les vaccins, 1987 ; réalisation : Gérard Paillard ; production : INRA-DIV ; durée 15 mn, 16 mm et vidéo 3/4. Public : chercheurs, enseignants.
- Biotechnologies et amélioration des plantes, 1986 ; réalisation : Jeanine Goacolou — Etienne Perdrizet ; production : INRA-DIC ; durée 12 et 15 mn ; diaporama, vidéo 3/4 et VHS. Public : enseignants, étudiants, scientifiques.
- Multiplication végétative in vitro, 1983 ; réalisation : Gérard Paillard, Conseiller scientifique : Etienne Perdrizet ; production : INRA ; durée 14 mn ; 16 mm, vidéo et VHS. Grand public.
- Colza d'aujourd'hui et de demain, 1985 ; réalisation : Technimédia ; production : INRA-DIV ; durée 14 mn ; vidéo 3/4. Public : professionnels, enseignants, étudiants, scientifiques.

Techniques et moyens de pointe

Dans le domaine de la biologie moléculaire et cellulaire, la compétition nationale et internationale est vive. Rassembler des équipes de thématiques différentes, parfois complémentaires mais utilisant des technologies proches, sinon identiques, est l'une des conditions du succès. Une autre de ces conditions est de fournir aux chercheurs des moyens techniques modernes et performants, qui, en raison de leur coût, n'auraient pu être attribués à des groupes isolés.

C'est pourquoi dès la mise en place du projet de Bâtiment de Biotechnologie Animale, les responsables scientifiques des unités concernées, en accord avec la Direction Générale, ont convenu de mettre en commun certains gros appareils. Après concertation, la liste suivante était retenue, en octobre 1984 :

- synthétiseur d'ADN
- synthétiseur de peptides
- microscope électronique
- séquenceur d'ADN
- trieur de cellules

Synthétiseur d'ADN

Le terme de synthétiseur d'ADN est en soit un peu exagéré ; on devrait plutôt parler de synthétiseur de fractions d'ADN (oligonucléotides). En effet à l'heure actuelle, on peut préparer avec un rendement correct des chaînes constituées d'environ 90 à 100 nucléotides. Cette acquisition fut réalisée très tôt : en effet les techniques de génie génétique nécessitent dans de nombreux cas l'utilisation d'amorces oligonuoléotidiques indispensables au « démarrage » des ADN polymérases. Après une étude sérieuse des différents appareils disponibles sur le marché il fut décidé d'acheter un DNA synthesizer 8600 produit par Biosearch* (1 MF). Livré dès le début de 1986 sa mise en service ne pose aucun problème et mis à part quelques petits ennuis de fuites qui semblent à l'heure actuelle maîtrisés l'appareil donne satisfaction. S'il n'a pas encore servi à préparer des gènes synthétiques, il a déjà permis l'obtention de plus de 500 matrices (primers) et sondes. Ces molécules ont été demandées soit par des chercheurs dépendants d'équipes mentionnées plus haut, soit par des laboratoires INRA de Jouy et de Versailles mais aussi par des équipes extérieures à notre Institut.

* Après la décision d'intégrer une unité de génétique microbienne en 1985.

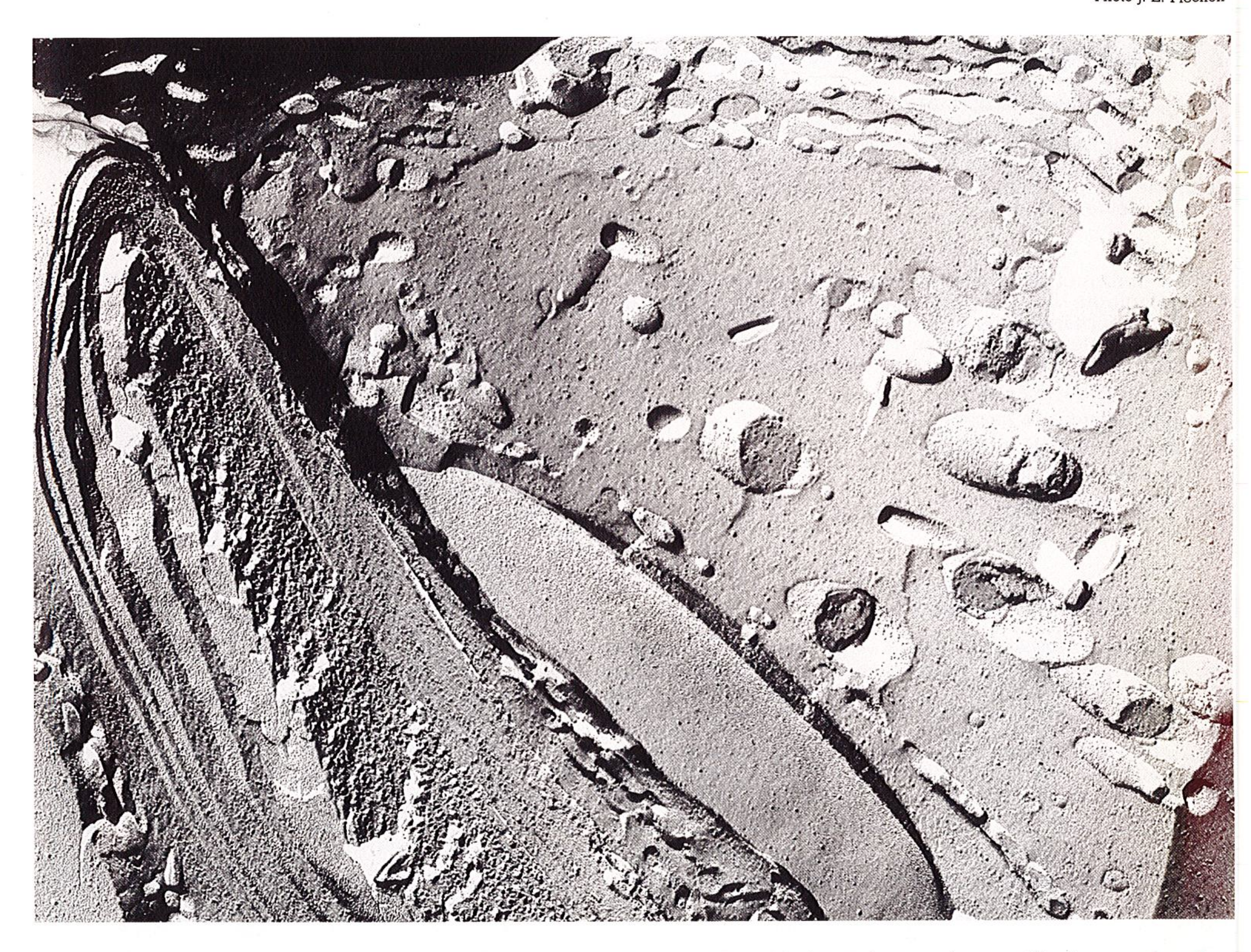
ADN, aux rayons ultra-violets.
Photo David Tepfer.

Synthétiseur de peptides

Comme le nom l'indique cet appareil permet la synthèse de chaînes d'acides aminés pouvant atteindre dans les conditions les plus favorables une longueur d'une cinquantaine d'éléments. Plusieurs machines étaient disponibles au moment de notre choix. Toutes proposaient un automatisme de fonctionnement satisfaisant permettant à la limite, une utilisation par des personnels peu expérimentés.

Nous avons finalement préféré* le Peptide Synthétizer 430 A de chez Applied Biosystem (1,1 MF) très largement distribué, permettant dans une certaine mesure trois synthèses en parallèle. Cet appareil en outre, laisse à l'utilisateur le choix entre les deux grandes voies de synthèses peptidiques (celle des t-BOC plus ancienne et très utilisée aux USA, et celle des FMOC bien développée en Europe) ; il est en outre adaptable

Microscopie électronique : noyau d'un spermatozoïde de bélier, porteur d'information génétique.
Photo J. E. Fléchon



à de nouvelles chimies qui pourraient se développer dans les années à venir dans ce domaine en évolution.

On conçoit aisément l'importance d'un tel outil dans de nombreux domaines de recherche pure ou d'application ; Deux exemples peuvent être évoqués pour fixer les idées. Dans le domaine de la physiologie, l'utilisation d'oligopeptides identiques ou analogues à la séquence en acides aminés reconnue par les récepteurs cellulaires, permettra de mieux comprendre le mode d'action des hormones, en offrant une approche plus analytique des interactions hormones-récepteur ; dans le domaine de la pathologie, la synthèse de peptides identiques aux séquences protéiques virales, bactériennes ou parasitaires induisant chez l'animal la production d'anticorps protecteurs ouvre la voie à la mise au point de nouveaux types de vaccins plus sûrs que ceux utilisés à l'heure actuelle.

L'appareil vient d'être livré. Les premiers essais sont en cours.

Microscopie électronique

Il est inutile d'insister sur la nécessité de disposer d'un service de microscopie électronique : les domaines d'application en génétique, physiologie, virologie... sont innombra-

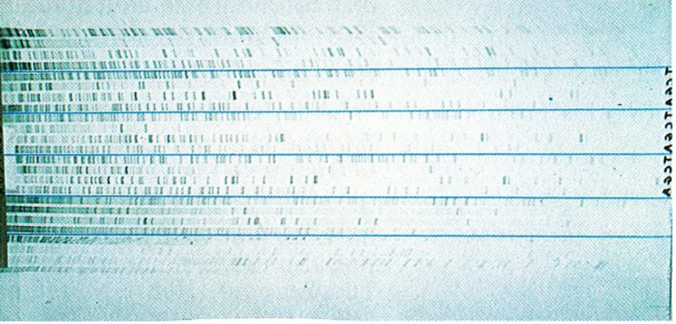
bles ; c'est pourquoi il a été décidé d'acquérir un microscope à transmission, le Philips CM12, l'un des derniers nés en la matière (1,2 MF).

Il a été également décidé pour 1989 d'acheter un microscope à fluorescence qui possède un système d'amplification vidéo ; celui-ci permet d'observer des cellules vivantes à l'aide d'un colorant fluorescent, par exemple des divisions cellulaires.

* Biosearch équipé d'un système expert, fournissant des conseils sur les différentes étapes de la synthèse, en fonction de la séquence en acides aminés désirés.

Séquenceur d'ADN

Le nombre considérable et toujours croissant de gènes dont la connaissance de la séquence est indispensable à l'avancement de nos travaux, nous conduit de manière de plus en plus pressante à rechercher des appareils permettant d'automatiser le plus possible la détermination des séquences nucléotidiques. Des progrès importants sont faits dans ce domaine et plusieurs firmes sont en concurrence sur ce marché. Cette acquisition prévue en 1989 soulagera nombre d'entre nous d'un travail long et souvent répétitif ; il reste cependant encore à tester la fiabilité des appareils proposés qui ne prétendent pas, en outre, effectuer de manière totalement automatisée l'ensemble complexe des manipulations conduisant du gène ou d'un de ses fragments à l'établissement de sa séquence.



Séquençage d'ADN, déterminé après séparation par électrophorèse.

Trieur de cellules

La cytométrie en flux, technique utilisée par le trieur de cellules, permet l'analyse de cellules ou de particules en suspension, en mesurant les signaux optiques qu'elles émettent lorsqu'elles sont excitées par une source lumineuse. Ces signaux optiques pouvant être reliés aux propriétés physiques et biologiques de la cellule, permettent de déceler les différentes populations cellulaires présentes. Celles-ci pouvant être ensuite triées pour des études fonctionnelles ou moléculaires ultérieures.

L'importance de la somme mise en jeu (2,5 MF) conduit à une réflexion poussée sur la pertinence et le nombre des programmes de recherches devant utiliser un tel outil. L'INRA dispose déjà d'un tel appareil à Nouzilly ; il est possible d'utiliser également des trieurs dans d'autres instituts de la région parisienne ; alors le problème de la rentabilité de l'acquisition de ce type de matériel, pour le centre de Jouy, reste encore entier.

En conclusion

Pour conclure très brièvement on constatera qu'effectivement un regroupement de chercheurs utilisant des technologies semblables a permis de mettre à leur disposition un ensemble de matériel coûteux et sophistiqué auquel ils n'auraient pas pu avoir accès en restant isolés. Cet ensemble est la propriété d'une collectivité et doit être largement ouvert vers des utilisateurs potentiels ne « résidant » pas dans le bâtiment ni même dans le Centre de Jouy. En outre il ne faut pas non plus penser qu'une telle structure doive rester figée ; d'autres acquisitions seront à envisager au fur et à mesure de l'évolution des techniques. Enfin il reste à espérer que les résultats obtenus seront à la hauteur des moyens mis à disposition.

Jacques Laporte
Virologie et immunologie moléculaires

Réalité du bâtiment des biotechnologies

La réalisation du dispositif de recherches en biotechnologies de Jouy a été une opération lourde, complexe et de longue haleine. La décision de construire ce bâtiment a été prise en 1983 ; les premiers financements destinés à sa construction ont été débloqués en 1984, les premiers recrutements effectués en 1985 ; l'achat de l'équipement lourd a commencé en 1986 en même temps que les travaux de construction ; le bâtiment a été achevé en 1988 et les derniers investissements en matériel, nécessaires pour le bon démarrage des laboratoires, ont été réalisés grâce au complément de crédits mis en place après l'adoption du décret d'avance de juin 1988. Ainsi la construction et l'équipement de ces 5.800 m² de laboratoires qui regrouperont près de 250 personnes ont été réalisés sur cinq années budgétaires. Le coût total de l'opération, hors salaires, est estimé à 98 millions de francs.

Environ 120 personnes travaillaient déjà à Jouy. Elles ont été rejointes par de nouveaux venus : 35 chercheurs de haut niveau recrutés en France et à l'étranger et des équipes INRA venues de Jouy, d'Orsay, de Thiverval-Grignon, de Paris, de Rennes...

Elles sont réunies dans des locaux fonctionnels où les conditions de sécurité et de protection ont été optimisées et elles disposent d'un équipement lourd très performant.

Il faut également noter que le bâtiment n'est pas simplement fonctionnel, il est également beau et il s'insère très harmonieusement dans le cadre magnifique de la vallée de la Bièvre. Prouvant que science et environnement sont capables de faire bon ménage.

Le bâtiment des Biotechnologies a été inauguré le 7 octobre 1988 par le Président de la République, François Mitterrand, Hubert Curien étant ministre de la Recherche et de la Technologie, Henri Nallet étant ministre de l'Agriculture et de la Forêt, en présence de nombreuses personnalités.



Inauguration du Bâtiment des Biotechnologies, le 7 octobre 1988, par le Président de la République, François Mitterrand ; de gauche à droite : Y. Demarne, P. Douzou, J. Poly, F. Mitterrand.
Photo Christian Slagmulder

Recherche et Architecture

L'INRA lance en 1984, un concours d'Architecture pour la conception et la réalisation de son bâtiment des Biotechnologies sur le site classé de Jouy-en-Josas.

Yves de Buhren et Pierre Audouin, architectes à Paris gagnent ce concours. Michel Henri-Viot, peinture-graveur, est chargé de la couleur et de la signalétique.

Le programme

Il s'agissait de :

- réunir plusieurs unités de recherche en biotechnologies, jusque là dispersées, autour d'un pôle technique moderne.
- concevoir un lien qui permette aux chercheurs de dépasser leur individualisme naturel en favorisant leur rencontre régulière autour de leurs thèmes de recherche ou autour de simples lieux de vie agréables.
- donner à ce bâtiment une dimension internationale en l'ouvrant largement à des échanges fréquents avec des équipes étrangères.
- faire se rencontrer art contemporain et travail scientifique.

Le parti d'architecture

Comme il est le plus souvent naturel, le parti d'architecture a été dicté par les contraintes physiques du site, les contraintes fonctionnelles du programme et les réflexions de l'équipe de conception.

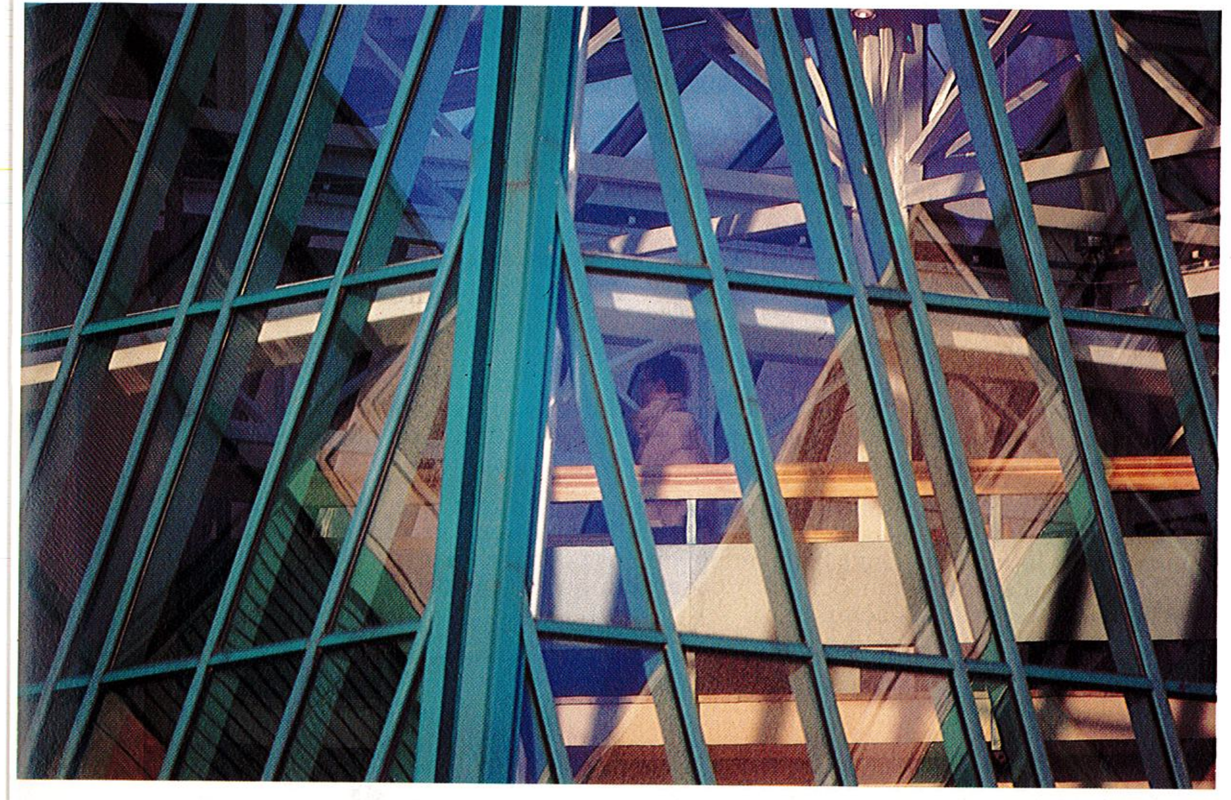
Contraintes physiques :

- Le terrain en pente vers la Bièvre recueille toutes les eaux de ruissellement du coteau boisé. Tout bâtiment implanté sur ce site devient un véritable barrage. C'est ainsi que « les biotechnologies » sont une grande retenue d'eau drainée vers un bassin de rétention qui deviendra source de composition architecturale majeure pour les architectes.

- Le domaine de Jouy-en-Josas est dans le site classé de la Vallée de la Bièvre. Par respect et dans un souci d'intégration à cet environnement, un certain nombre de dispositions ont été prises :

— Refus de toute agression verticale et parti pris d'un bâtiment horizontal parallèle à l'axe de la vallée.

Photo Philippe Dubois



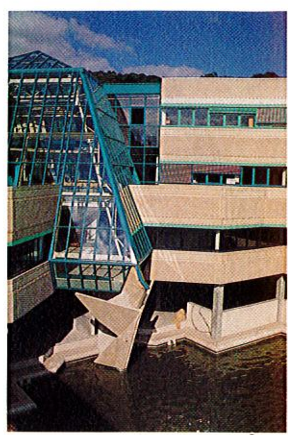


Photo Paul Popescu

— Conception étagée en terrasses s'adaptant rigoureusement à la forme de pente du terrain.

— Recherche du grain et de la teinte des bétons préfabriqués en harmonie avec la meulière et les enduits traditionnels de la vallée.

— Recherche de la teinte des aluminiums dans la palette des essences végétales du coteau environnant.

Contraintes fonctionnelles :

L'idée de regroupement des unités de recherche autour d'un pôle technique commun a conduit à la conception d'un noyau central de grande qualité, une verrière favorisant la transparence vers la rivière, une certaine réponse à l'eau du bassin, et la pénétration de la nature dans le grand hall. Ainsi, deux fortes ailes en béton abritent les unités de recherches et se raccrochent, à la manière de celles d'un gigantesque papillon, sur un corps brillant comprenant les organes fondamentaux et indispensables à la vie de l'ensemble. Selon une vision chère à Lao Tseu, un gigantesque soufflet attise dans un creuset de cristal la naissance ou la manipulation de la vie.

L'architecture

La rigueur de la géométrie traditionnelle, la force d'un grand axe ou d'un tracé régulateur, la puissance des fonctions de symétrie, d'homothétie ou de similitude, la beauté du carré et de ses diagonales sont autant de préoccupations des architectes, directement lisibles depuis le plan-masse du bâtiment jusqu'aux dessins des panneaux de béton préfabriqués.

Michel Henri Viot a défini avec exactitude la matière des éléments constituant le bâtiment et, à partir d'une étude chromatique en harmonie avec la forme et le site, a conçu et réalisé la signalétique intérieure. Un collage original crée une porte symbolique à chaque unité de recherche et les adresses de tous les locaux sont des sérigraphies rappelant l'œuvre originale.

La réalisation

Cet ensemble a été réalisé par 20 entreprises.

Le chantier a été ouvert en mai 1986 par le forage de 182 pieux en béton armé devant faire reposer le bâtiment sur le bon sol à quelques 15 m de profondeur.

Il a été livré dans les délais contractuels aux premières équipes de recherches en mars 1988.

(Extraits du « Petit Journal des Biotechnologies à l'INRA », 7 octobre 1988)

Recherches en biotechnologies point de vue sur la sécurité

Les recherches en biotechnologies, science multidisciplinaire, reposent sur les connaissances dans des domaines aussi variés que la génétique, la biochimie, la microbiologie, la biologie moléculaire, la biologie cellulaire. Ces disciplines nécessitent la mise en œuvre : de radioéléments, de produits chimiques, de microorganismes modifiés ou non.

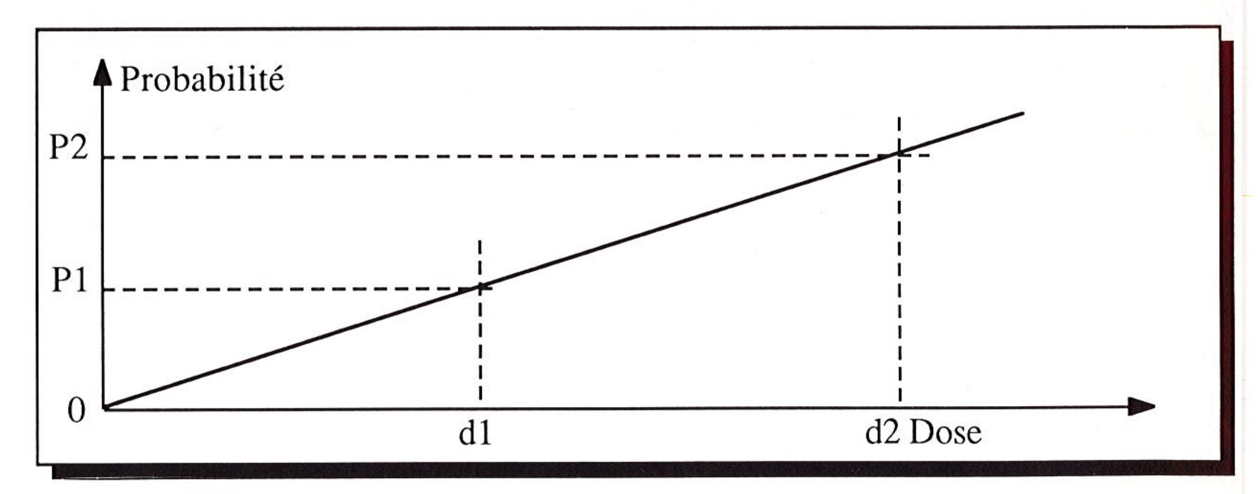
Notre propos ici sera centré sur une réflexion concernant ces trois sources potentielles de risques.



Radioélements

Les radioéléments employés au cours des recherches en biotechnologies se présentent sous forme de sources non scellées (molécules marquées), donc susceptibles d'entraîner un risque de contamination externe ou interne.

L'incorporation (pénétration de radioélements dans l'organisme) par voie de l'inhalation, de l'ingestion ou percutanée peut entraîner des effets biologiques stochastiques (aléatoires) tels que cancers, leucémies. Dans l'état actuel de nos connaissances, la Commission Internationale de Protection Radiologique (C.I.P.R.) considère que la probabilité d'apparition de ces effets suit une loi linéaire sans seuil.



Toute « dose » augmente la probabilité d'apparition des effets cités, tout comme l'exposition aux autres agents potentiellement cancérogènes tels que le benzène, la fumée de cigarette...

Comme chacun sait, nous ne sommes pas égaux devant ce type de risque. Il ne suffit pas d'être contaminé par un radioélément pour déclencher un cancer ou une leucémie (heureusement !).

Dans le domaine radiologique, on possède maintenant des données assez complètes sur les risques potentiels et les techniques de protection. La protection radiologique en est au stade de la protection optimale.

De plus contrairement aux autres nuisances, on a la chance de pouvoir suivre très facilement à la trace les radiocontaminants et donc de pouvoir se rendre compte des conditions de manipulation.

1900	1925	1950	1975	2000
Protection inexistante	Protection professionnelle	Protection publique	Protection optimale	

Evolution de la protection radiologique
(HP.Jammet)

Produits chimiques



Dans la prévention des risques chimiques une attention particulière doit être accordée aux produits dits génotoxiques. L'utilisation de produits agissant au niveau du génome (mutagénes, cancérogènes) se généralise avec les techniques de biologie moléculaire et cellulaire.

Pour connaître la potentialité cancérogène d'un produit, il faut l'expérimenter *in vivo.* Les résultats obtenus avec une espèce animale ne sont pas forcément valables pour l'homme. Pour qu'une substance soit reconnue cancérogène chez l'homme, il faut des preuves épidémiologiques en plus de résultats expérimentaux chez l'animal.

En toxicité chimique, la multiplicité des produits n'a pas permis la concentration des efforts. L'épidémiologie notamment est très dispersée. Les groupes de travail du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) établissent des priorités dans leurs études. Un des critères majeurs est la quantité produite et le nombre de personnes concernées par l'utilisation d'un composé. Il est logique dans ces conditions de constater qu'un grand nombre de substances utilisées dans nos laboratoires ne soit pas encore évaluées.

Bon nombre d'entre nous connaissent les efforts déployés par nos collègues A. Picot, Directeur de Recherches au CNRS, et I.Muranyi-Kovac, Chargé de mission aux risques chimiques pour l'INSERM. Continuellement, ils nous apportent les dernières informations disponibles sur les produits employés dans nos laboratoires.

En attendant de pouvoir clairement différencier les produits génotoxiques pour l'homme de ceux qui ne le sont pas, on se doit d'appliquer les mêmes règles d'extrême prudence que pour les produits reconnus potentiellement cancérogènes ; en particulier pour les substances se présentant sous forme volatile ou de poudre très divisée. Ces règles de prudence s'imposent tant au niveau de la manipulation sur la paillasse qu'au niveau des rejets dans l'environnement.

Microorganismes modifiés



Nous venons de voir que grâce aux techniques de génie génétique, il est possible d'isoler n'importe quel fragment d'ADN d'un organisme vivant, de le muter et de le réintroduire dans une cellule. Ce gène étranger peut s'exprimer et conférer à son hôte un nouveau caractère génétique, qui affecte également tous ses descendants.

Le risque potentiel d'une telle opération est lié au système biologique en cause. Les dangers sont appréciés cas par cas. Actuellement c'est un danger imaginé ou estimé comme possible, mais qui n'a jamais été observé.

Dès 1975, le ministère de la Recherche a mis en place une commission de classement pour les recombinaisons génétiques *in vitro,* et un document précisant les mesures à prendre lorsque l'on applique en laboratoire les techniques de recombinaison de l'ADN.

Depuis cette époque, au niveau national a été mise en place à l'AFNOR une Commission Générale des Biotechnologies. Celle-ci comprend trois commissions dont l'une porte le nom de « BIOSECURITE », elle-même constituée de deux commissions. L'une d'elles traite des problèmes de sécurité biologique rencontrés dans la recherche. Parmi les réalisations de ce dernier groupe de travail, on peut citer un « guide de bonnes pratiques pour les laboratoires de recherche : comportement des expérimentateurs et exigences concernant les installations et équipements ».

Au niveau des Communautés Européennes, on peut citer deux propositions récentes de directives sur les risques biologiques :

- Protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition aux agents biologiques pendant le travail — J.O. CEE du 8 juin 1988,
- Utilisation confinée de microorganismes génétiquement modifiés — J.O. CEE du 28 juin 1988.

Conclusions

Comme on peut le constater à la lecture de ces quelques lignes, la sécurité dans la recherche en biotechnologies est placée sous le signe de la diversité des sources de risques dont les effets sont de type aléatoire. Les problèmes posés par la sécurité radiologique sont beaucoup plus simples que ceux rencontrés dans le domaine chimique ou biologique.

Au niveau d'un poste de travail, on n'est pratiquement jamais exposé à un seul type de risque. Aussi la vigilance permanente des expérimentateurs se doit d'être accrue du fait, en particulier, des effets synergistes possibles (sommation ou multiplication des effets de chacun des composants).

Roland Choquet
Délégué National Prévention

Le Point

Biotechnologie : la protection des inventions du pain sur la planche

Sans le savoir, depuis des millénaires, en manipulant des êtres vivants, l'homme fait des biotechnologies : par exemple avec les fermentations produisant du pain, du vin ou du fromage, ou avec l'élevage, en sélectionnant des lignées. Dans sa forme moderne, la biotechnologie comprend le génie microbiologique et enzymatique, le génie génétique, la manipulation d'embryons, la culture cellulaire ... autant de techniques où l'activité inventive est débordante et où les résultats ont une importance économique de tout premier ordre.

Face à une invention, le dépôt d'un brevet est la seule attitude (hormis le cas particulier des C.O.V.*) où *la loi* confère une protection à l'inventeur et à celui qui veut l'exploiter, le secret n'offrant aucune garantie légale, et la divulgation aucun intérêt vis à vis de la concurrence.

Le problème de la « brevetabilité du vivant »

Dans de nombreux droits, et en particulier les droits français et européen, une invention pour être brevetable doit répondre à un certain nombre de critères.

Ces droits excluent explicitement de la brevetabilité :

« Les variétés végétales ou les races animales, ainsi que les procédés essentiellement biologiques d'obtention de végétaux ou d'animaux. Cette disposition ne s'appliquant pas aux procédés microbiologiques et aux produits obtenus par ces procédés ».

(Article 53-Loi sur Brevets Européens)

La loi exclut donc le plus souvent les inventions relatives au vivant et marque des différences apparaissant assez archaïques de nos jours (comme la différence faite entre macro- et micro-biologie, par exemple).

Cet article provient de la Convention de Strasbourg et a été rédigé il y a près de 25 ans.

De ce fait, bon nombre d'inventions issues des biotechnologies aujourd'hui ne sont pas protégeables ou le sont, mais mal, grâce à des prouesses et des artifices imaginés lors de la rédaction du brevet et entérinés par la jurisprudence.

Par exemple :

- un organisme transgénique (plante ou animal) n'est pas brevetable en soi mais le procédé de transformation à l'aide de l'ADN recombinant l'est, ainsi que le plasmide vecteur, et le gène transféré. Les protections ainsi accordées sont faibles : les techniques de génie génétique sont archi connues, il est le plus souvent difficile de mettre l'accent sur une activité inventive, la portée du brevet s'en ressent.

- Un microorganisme est brevetable s'il a été obtenu par un « procédé microbiologique » : qu'en est-il du screening, peut-on le considérer comme tel ?

Théoriquement, le microorganisme ne pourra être protégé s'il n'a été qu'isolé : il ne constitue pas une invention nouvelle (il existait déjà dans la nature) et l'on ne peut s'approprier la nature.

Cependant, les cultures pures de micro-organismes n'existent jamais telles quelles dans l'environnement et, par ce biais, des souches ont pu être considérées comme issues de la main de l'homme et brevetées.

- Les lignées cellulaires, les tissus en culture, les hybridomes sont protégeables en eux mêmes, sur la seule foi que le texte de loi ne les interdisant pas, est brevetable tout ce qui n'est pas interdit.

La situation actuelle est donc extrêmement compliquée, les solutions trouvées peu satisfaisantes et il est à craindre que la plupart des brevets en biotechnologie ne soient accordés au détriment de leur portée.

La réflexion menée à Bruxelles étudie la possibilité de protéger les inventions concernant tous les organismes vivants, à l'exception de l'être humain. La solution n'est pas simple, et il ne faudrait pas imaginer qu'il suffirait de « modifier les lois pour rendre tout brevetable » :

- Où se situe la frontière entre ce qui est éthiquement acceptable ou non ?

- Quels seraient les critères de brevetabilité du vivant vu que les biotechnologies « n'inventent rien », mais ne font qu'exploiter et optimiser des phénomènes biologiques « naturels » ?

- Comment identifier une invention, pour prouver d'éventuelles contrefaçons ?

- La capacité de reproduction étant le propre des être vivants, comment assurer la protection sur la descendance d'un organisme nouvellement créé ?

- Faut-il compléter le texte de brevet d'un dépôt de micro-organisme ou d'organisme dans une banque de référence pour rendre parfaitement complète la description de l'invention ? Comment imaginer la gestion de telles banques ?

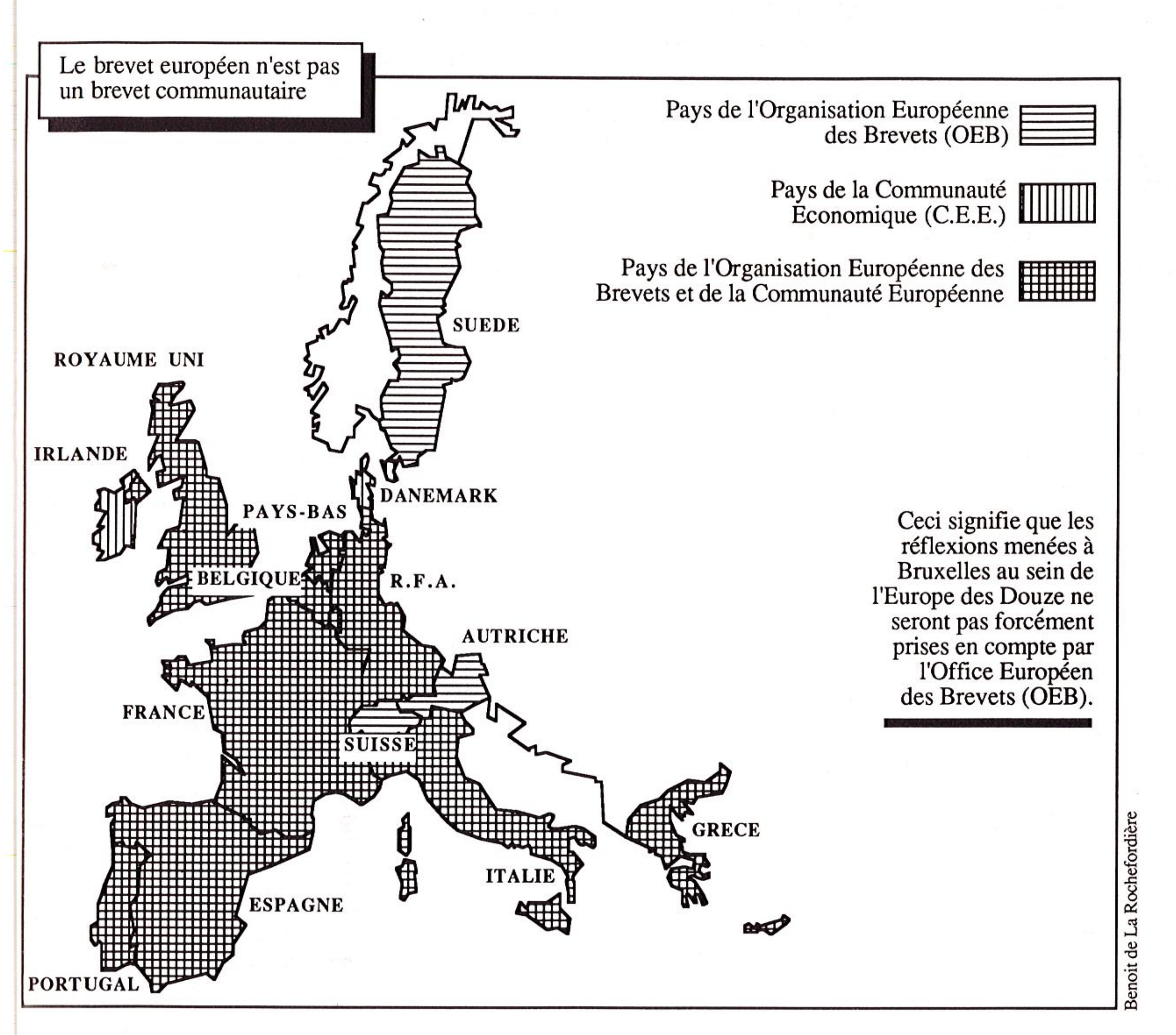
Voilà des questions, et non des moindres, qui restent toujours ouvertes.

L'attitude des grandes nations industrialisées

Grâce à leur vitesse, leur précision, leur répétabilité, les techniques modernes biotechnologiques représentent un potentiel économique considérable : leur marché a été évalué à au moins 240 billions de francs en l'an 2000.

Les deux pays leaders dans le domaine sont les Etats Unis, pour l'activité de recherche, et le Japon, pour l'activité commerciale.

Ils ont su, tous deux, adapter continuellement leurs lois, ou



l'interprétation de ces lois, aux besoins de l'industrie, de la science et de la consommation nationales.

Ainsi, aux USA, l'US Patent Office a rapidement accordé des brevets sur des organismes issus d'inventions biotechnologiques afin de protéger les résultats des recherches pour son industrie :

1980 : première confirmation par les tribunaux de la possibilité de protection par brevet d'un micro-organisme transgénique.

1985 : première protection par brevet de maïs ayant une teneur minimum en tryptophane.

1988 : premier brevet accordé sur un mammifère transgénique (une souris destinée à servir de modèle d'étude pour les laboratoires travaillant sur le cancer).

Les industriels détenteurs de ces brevets se trouvent en possession d'un véritable monopole d'exploitation sur ces produits, à l'abri de leurs concurrents.

En Europe, où la situation est celle que nous venons de décrire, le risque encouru de nos jours c'est de voir la bioindustrie européenne affaiblie par rapport à celle de ces « deux grands », qui ont pris de l'avance.

En supposant qu'il faille suivre l'exemple de ces « deux grands » et que l'Europe se décide à modifier la loi sur la protection du vivant, là où aux Etats Unis il a fallu presque 4 ans de discussions, de rapports, de controverses pour que la Cour Suprême se prononce en faveur de la brevetabilité des animaux transgéniques, combien de temps faudra-t-il en Europe, où ce n'est pas un seul état qui doit se déterminer, mais treize qui doivent arriver à trouver un accord ? ■

(*) C.O.V. : Certificat d'Obtention Végétale

BIOTECHNOLOGIES

Toutes les techniques qui provoquent ou utilisent des changements organiques dans du matériel biologique (plantes, animaux, cellules et tissus, organites, enzymes, plasmides ...)

LOI FRANCAISE

SONT BREVETABLES
« les inventions nouvelles, impliquant une activité inventive et susceptibles d'applications industrielles »

NE SONT PAS BREVETABLES
« les inventions contraires à l'ordre public et aux bonnes mœurs, les obtentions végétales dans les espèces pour lesquelles peuvent être délivrés des certificats d'obtentions végétales, les races animales, les procédés biologiques d'obtention de végétaux ou d'animaux ».

SAUF
« les procédés microbiologiques et les produits qui en découlent »

EN PLUS
« l'invention doit être exposée de façon suffisamment claire et complète dans la demande de brevet pour qu'un homme du métier puisse la reproduire ».

Direction des Relations Industrielles et de la Valorisation

Le Point

L'INRA et les programmes de recherche communautaires

La Commission des Communautés Européennes (CCE) lance chaque année de nombreux programmes, qui relèvent de plusieurs Directions Générales.

L'information sur les programmes :

L'information les concernant doit être cherchée à des sources très diverses :

• Par des voies officielles :

— Publication au Journal Officiel des Communautés Européennes (JOCE),

— Informations communiquées directement aux membres des Comités de Gestion et de Coordination attachés à chaque programme (CGC) (la plupart des membres de ces CGC sont très coopératifs, mais certains font de la rétention d'information ou de la diffusion préférentielle). L'INRA reçoit de cette façon des informations directes sur les programmes agricoles par le canal du Conseil Permanent de la Recherche Agricole (CPRA), au sein duquel il représente la France. Notre institut joue résolument le jeu de la transparence en retransmettant fidèlement ces informations aux autres organismes intéressés (Ministère de l'Agriculture, MRES, ACTA, CEMAGREF ...).

— Informations transmises par le canal de la Représentation Française Permanente à Bruxelles : elle est de bonne qualité, mais parfois tardive. Certaines informations ne lui sont pas communiquées par la voie officielle et figurent simplement dans le JOCE.

• Par des voies officieuses :

— Contacts directs avec des fonctionnaires de la CCE,

— Informations recueillies par des chercheurs en mission,

— Informations diverses parues dans la presse ; elles sont souvent utiles, mais partielles et demandent à être contrôlées et complétées.

P. LARVOR a été chargé par la Direction Générale de suivre ces différentes sources d'information et d'en faire part aux intéressés. Cette information transite par la voie des Directions Scientifiques et des Départements, mais il est toujours possible de le contacter directement pour tout problème particulier. (Tél. : 42.75.91.44). N'oubliez pas aussi de l'informer de vos dépôts de dossier . il est important qu'il puisse suivre leur devenir, aussi bien dans votre intérêt que pour l'information de la Direction ; enfin, veuillez lui communiquer toute information intéressante que vous pourriez récolter à Bruxelles ou ailleurs.

Mise en œuvre d'un programme

On peut diviser la procédure de mise en œuvre d'un programme en cinq étapes :

[1] Le Programme Cadre :

Tout programme de recherche doit d'abord être accepté dans son principe par le Conseil, et inscrit avec son budget dans le Programme Cadre de quatre ans de la Communauté. Nous sommes actuellement à la jonction de deux Programmes Cadre, celui de 1984-87 en voie d'achèvement et celui de 1987-91 qui démarre lentement. Bien entendu un programme particulier peut chevaucher deux Programmes Cadre, mais il est évident que le passage de l'un à l'autre est une transition difficile, d'où l'idée qui fait son chemin actuellement d'un Programme Cadre « glissant », revu périodiquement.

Le retard pris dans le début de certains programmes résulte en grande partie de la négociation difficile sur le montant du programme 88-91, où des divergences sont apparues entre la Commission, le Conseil et le Parlement, et à l'intérieur du Conseil entre les différents pays. Finalement il a été accepté en octobre 1987 pour un montant total de 5,4 Milliards d'Ecus (1 Ecu = 7,10 FF). Cette somme représente environ 1/30e de l'ensemble des crédits nationaux de recherches pour les 12 pays de la Communauté ; c'est dire que, comme elle ne comporte que peu de dépenses salariales, alors que les dépenses nationales comportent 70 à 80 % de salaires, il s'agit de sommes significatives.

Certains pays s'en sont même alarmés, y voyant la possibilité pour la CEE d'infléchir les recherches nationales dans un sens pas nécessairement souhaité par les autorités. Dans les faits, le résultat le plus tangible des programmes européens au cours des dix dernières années a été une puissante stimulation des collaborations entre pays membres de la Communauté. On voit donc que nous aurions grand tort de ne pas les suivre de près, et pas seulement pour des raisons financières.

[2] Proposition Officielle arrêtée par la Commission :

La Commission a la charge d'établir le texte de chaque programme (puis celui de l'appel d'offres). Pour cela, elle travaille en concertation avec des experts qu'elle choisit, et avec le CGC compétent où siègent les représentants officiels des pays. Elle soumet le texte ainsi établi au Conseil, qui décide généralement de le transmettre pour avis aux instances compétentes. Si le Conseil rejette ce texte (ce qui est rare, car il en a déjà accepté le principe), la Commission devra revoir sa copie.

[3] Position Commune du Conseil :

C'est l'étape décisive. Après avis de diverses instances (Comité Economique et Social, Comité de la Recherche Scientifique et Technique CREST, Parlement en premier examen ...), et révision éventuelle du texte par la Commission, sur la base des remarques exprimées et des amendements votés par le Parlement, le projet repasse devant le Conseil qui exprime une Position Commune. C'est presque l'acceptation définitive, puisqu'il est admis que cela suffit à la Commission

pour lancer l'appel d'offres (à condition que le Conseil se réunisse pour l'étape finale [5] avant la clôture de l'appel d'offres).

[4] Deuxième lecture par le Parlement

Cette deuxième lecture n'est le plus souvent qu'une formalité, car la Commission a généralement retenu dans son nouveau texte l'essentiel des amendements parlementaires. Toutefois cette deuxième lecture risque de poser problème pour certains programmes en préparation, notamment BRIDGE (voir plus loin), car il risque, si la procédure n'est pas assez rapide, d'y avoir un renouvellement du Parlement Européen entre les deux lectures (nouvelles élections à l'automne prochain), et le nouveau Parlement pourrait avoir une position différente du précédent.

[5] Décision du Conseil

C'est la décision finale qui permet d'engager les dépenses prévues au programme.

En novembre dernier, la situation globale du programme cadre vis à vis de ces différentes étapes était la suivante :

- stade [2] : 11 % du Programme n'avait pas encore été proposé par la Commission,
- stade [3] : 14 % avait seulement été proposé par la Commission au Conseil, mais restait en discussion,
- stade [4] : 24 % avait fait l'objet d'une Position Commune, sans être accepté définitivement,
- stade [5] : 51 % avait fait l'objet d'une décision finale et se trouvait donc engagé.

Etat d'avancement des principaux programmes

BCR : programme du Bureau Communautaire de Références :

L'appel d'offres de ce programme de Métrologie Appliquée n'est pas clos, car des propositions peuvent être faites à tout moment ; toutefois les propositions faites avant le 15 septembre ont reçu un traitement prioritaire. Cinq projets impliquant l'INRA ont été déposés, dont deux ont été acceptés et deux autres sont retenus pour les mois qui viennent (le cinquième étant considéré comme en dehors du sujet).

Recherches dans le secteur de la pêche :

Cet appel d'offres est clos depuis fin septembre, il n'a été publié que par le JOCE, et avec un délai de réponse de moins de trois semaines ; ce qui illustre parfaitement la procédure suivie lorsque la Commission ne souhaite pas beaucoup de réponses !

ECLAIR et FLAIR

Ces deux programmes jumeaux résultent de la différenciation d'un projet initial de programme agro-industriel en deux sections : ECLAIR (European Collaborative Linkage of Agriculture and Industry through Research) qui concerne l'agro-industriel au sens strict (80 MioEcus), et FLAIR (Food-linked Agro-Industrial Research), qui concerne l'agro-alimentaire (25 MioEcus). Ils intéressent donc l'INRA au premier chef.

Le Conseil Recherche a décidé d'une Position Commune pour ECLAIR dont l'appel d'offres est publié (clôture le 31 mars). Le texte de ces programmes est déjà disponible et un dossier complet d'information et de candidature (« information package ») est disponible pour ECLAIR.

BRIDGE

C'est le troisième programme communautaire de biotechnologie : après BEP, (Biomolecular Engineering Programme), puis BAP (Biotechnology Action Programme), BRIDGE signifie Biotechnology Research for Innovation, Development and Growth in Europe.

Programmé pour la période 1990-94, il porte sur 120 MioEcus et concerne directement l'INRA, tout comme ECLAIR et FLAIR. Après huit rédactions (!) il vient d'être déposé sur le bureau du Conseil. Le planning suivant est prévu : première lecture au Parlement en mars 89 ; deuxième lecture en juin ; Position Commune du Conseil en été, immédiatement suivie de l'appel d'offres. Cette vue est peut être un peu optimiste car le moindre retard peut faire manquer la deuxième lecture par le Parlement dans sa composition actuelle (nouvelles élections à l'automne, et le calendrier des fins de sessions est toujours chargé).

Médecine Prédictive :

Ce programme de génétique moléculaire (15 MioEcus) visant essentiellement le diagnostic précoce et le traitement des troubles génétiques chez l'homme n'intéresse que quelques groupes de l'INRA, à condition qu'ils trouvent de bonnes associations avec des laboratoires médicaux étrangers. Présenté au Conseil en septembre, il devrait passer prochainement en première lecture devant le Parlement, et a donc des chances sérieuses de faire l'objet d'une Position Commune au début de 1989.

Science et Technique au Service du Développement

Le deuxième programme sur ce thème (appelé aussi STD2), porte sur 80 MioEcus et se propose de développer des collaborations Nord-Sud dans les principaux secteurs du développement médical et agricole. L'appel d'offres est permanent, et les propositions sont examinées tous les six mois, deux dates limites étant encore prévues pour la réception des dossiers : 30/06/89 et 31/12/89.

SCIENCE

Ce nouveau programme n'est autre que la continuation de l'ancien programme STIMULATION, dont les moyens viennent d'être portés 180 MioEcus pour 5 ans. Le budget précédent de STIMULATION était de 85 MioEcus, ce qui montre bien l'impulsion que cette activité devrait recevoir dès 1989.

Ce programme peut accepter des projets dans tous les domaines scientifiques, et en particulier des projets de jumelage de laboratoires appartenant à des pays différents de la CEE. Le taux de sélection des projets au cours de la dernière année était devenu prohibitif et d'excellentes propositions se sont trouvées éliminées faute de financement suffisant. La Décision du Conseil du 29 juin dernier, qui permet d'engager les crédits, devrait maintenant débloquer la situation.

SPES

Ce programme est l'équivalent du programme SCIENCE dans le domaine de l'économie. Il a été suscité à la suite de la constatation que les sciences dites « molles » avaient beaucoup de difficulté à faire passer leurs projets devant un comité de sélection qui avait tendance à retenir en priorité les sciences « dures ». Dans le cadre de la Biologie, on peut trouver une situation similaire entre aspects fondamentaux et aspects finalisés (dont les sciences agricoles) ; c'est ce qui a conduit l'INRA à suggérer pour le prochain programme cadre la création d'un nouveau programme spécifique de l'agriculture.

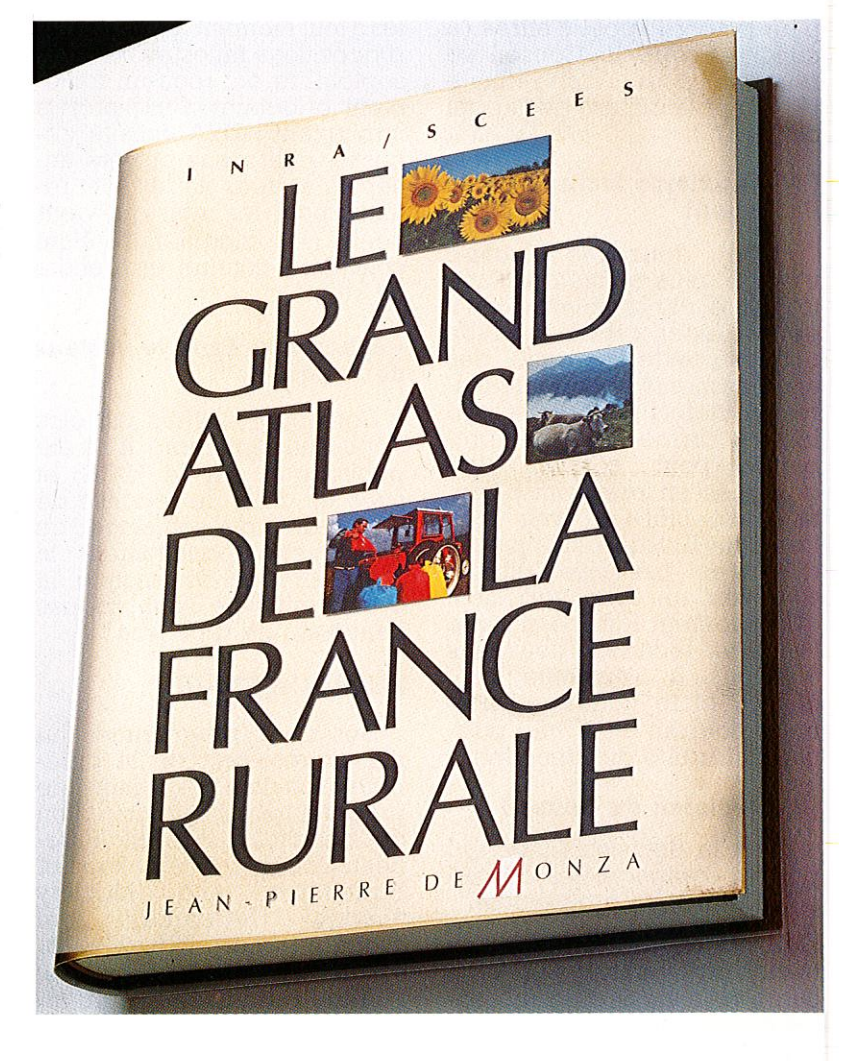
Recherche Agricole

A la différence des précédents, qui relèvent de la Direction Générale XII (D.G. XII, Science Recherche et Développement), le Programme de Recherche Agricole est géré par la D.G.VI (Agriculture), et se trouve donc supervisé par le CPRA, où l'INRA est présent.

Le futur Programme de Recherche Agricole (55 MioEcus) a été récemment proposé par la Commission au Conseil. Le pronostic le plus vraisemblable que l'on puisse faire pour la publication de l'appel d'offres serait donc la fin de 1989. L'INRA participe actuellement à la préparation de la rédaction de cet appel d'offres.

Pierre Larvor
Direction scientifique des Relations internationales

Le grand atlas de la France rurale



Les auteurs

Œuvre collective signée de l'I.N.R.A. et du S.C.E.E.S.*, il a été réalisé sous la direction d'André Brun (I.N.R.A.), de Jean-Marie Stéphan (S.C.E.E.S.) et de Jean Claude Bontron (S.E.G.E.S.A.**) et sous le contrôle d'un comité scientifique présidé par Robert Jarrige (I.N.R.A.) et coprésidée par le professeur Pierre Brunet, président de la Commission de géographie rurale du Comité national français de géographie.

L'Atlas (quadrichromie, format 24 × 30) comprend 216 doubles-pages ou planches incluant en étroite symbiose cartes, graphiques, textes et parfois photos. Ces planches qui rassemblent, thème par thème, des milliers de données jusqu'alors dispersées, sont signées par quelque 140 auteurs dont 54 de l'I.N.R.A. Elles décrivent et expliquent la distribution dans l'espace des phénomènes et leur évolution depuis la Deuxième Guerre mondiale.

Un travail important de conception cartographique, et plus généralement de visualisation des données, a été réalisé en liaison avec les auteurs sous la direction de Françoise Dias.

(*) Service central des enquêtes et études statistiques du Ministère de l'Agriculture
(**) Société d'études géographiques, économiques et sociologiques appliquées.

Un ouvrage original

La géographie agricole, et plus largement rurale, a été profondément modifiée au cours des dernières décennies. Une vue d'ensemble s'imposait de ce seul fait, d'autant plus que les statistiques agricoles avaient fait d'importants progrès.

Mais les succès de la modernisation de l'agriculture portaient en eux-mêmes leurs


L ' A G R I C U L T U R E

LA FRANCE ASSURE PRESQUE LE QUART DE LA VALEUR DE LA PRODUCTION AGRICOLE DE LA C.E.E. ELLE VIENT EN TÊTE POUR LES CÉRÉALES, LE VIN, LA VIANDE BOVINE, LE LAIT ET LES PRODUITS AVICOLES. DEPUIS LA FIN DES ANNÉES CINQUANTE, LE VOLUME DE LA PRODUCTION AGRICOLE FRANÇAISE A DOUBLÉ.

LA PRODUCTION AGRICOLE FINALE

Les multiples déterminants de la spécialisation régionale. Si les conditions naturelles expliquent, bien sûr, la localisation des productions, d'autres facteurs de nature économique jouent un rôle non négligeable. Citons, parmi les plus importants : la dotation en terre par travailleur, la hiérarchie des prix des produits et des facteurs de production, l'organisation des marchés, la présence d'industries de transformation... C'est ainsi qu'en Europe, les régions du nord sont tournées vers les productions animales, celles du sud vers les productions végétales. Toutefois des exceptions subsistent, telle la Rhénanie-Palatinat viticole ou la Catalogne avec ses productions hors sol, ou encore les régions des Asturies et de Cantabrie, de type « bovin-lait ».

Au cœur de l'Europe, le Bassin parisien est très fortement céréalier.
Il est évident que ces spécialisations recouvrent de fortes disparités régionales correspondant à l'opposition traditionnelle entre un nord riche et un sud pauvre (l'Irlande, avec une faible production par exploitation, se situe hors de ce schéma). L'écart entre la production moyenne par exploitation de la région la plus défavorisée (située en Grèce) et celle de la mieux lotie (la Sarre) va de un à dix-huit.

Si la production nationale a à peu près doublé de 1959 à 1985, ce doublement a inégalement touché les diverses régions. Au début de la période, les dix départements situés en tête, parmi lesquels le Nord, le Pas-de-Calais et ceux de Bretagne (Morbihan excepté), assurent 22,7 % du total. Un quart de siècle plus tard, les dix plus gros producteurs fournissent plus de 26 % de la production nationale ; parmi eux se trouvent les quatre départements bretons et la Marne, dont l'essor s'explique surtout par le vin de Champagne. Le Nord et le Pas-de-Calais figurent toujours parmi les dix premiers, mais en moins bonne position. En terme de production, on constate un accroissement de la part des départements jouxtant l'Ile-de-France et l'Ouest, au détriment de celle des régions montagneuses et du Languedoc. La production de la Savoie et de la Haute-Savoie a régressé de manière particulièrement sensible.

Les évolutions diffèrent selon les orientations productives. Dans le cas des céréales, on observe un phénomène de diffusion spatiale dans certains départements jusque là faiblement céréaliers, mais où la taille des exploitations était suffisante : l'augmentation de la production y a été trois fois plus rapide qu'en moyenne. Le noyau initial (Ile-de-France, Picardie et Marne) s'est ainsi élargi vers le Sud-Ouest jusqu'aux Pyrénées.
Dans le cas du lait, le poids de l'Ouest (Massif armoricain) s'est accentué au détriment de celui des zones traditionnelles de l'Est et du Massif central. Mais on assiste aussi à une quasi-disparition de la production laitière dans le reste de la France : la concentration géographique l'emporte donc sur la diffusion.

J.-P.F. et P.R.

BONNIEUX (F.). - *Étude économétrique des disparités de l'agriculture française sur la base de données départementales.* - Rennes : INRA Écon. et Social. rur., 1986, 401 p.
PIERRE (B.), POLLINA (L.). - *L'agriculture dans la comptabilité nationale de 1959 à 1984.* - Paris : INSEE, 1984, 112 p.
INSEE, SCEES. - Les comptes de l'agriculture française. - *Coll. Stat. agric.* (étude annuelle).

LA FORTE CROISSANCE DE LA PRODUCTION AGRICOLE FRANÇAISE

LES DIX PREMIERS DÉPARTEMENTS PRODUCTEURS AGRICOLES
% de la production agricole

En 1960		
1	Nord	3,00
2	Finistère	2,98
3	Pas-de-Calais	2,51
4	Côtes-du-Nord	2,50
5	Ille-et-Vilaine	2,21
6	Manche	2,07
7	Loire-Atlantique	2,06
8	Aisne	1,93
9	Marne	1,76
10	Gironde	1,62
En 1984		
1	Côtes-du-Nord	3,49
2	Finistère	3,43
3	Marne	2,93
4	Ille-et-Vilaine	2,79
5	Morbihan	2,68
6	Maine-et-Loire	2,30
7	Pas-de-Calais	2,26
8	Vendée	2,16
9	Nord	2,09
10	Aisne	1,96

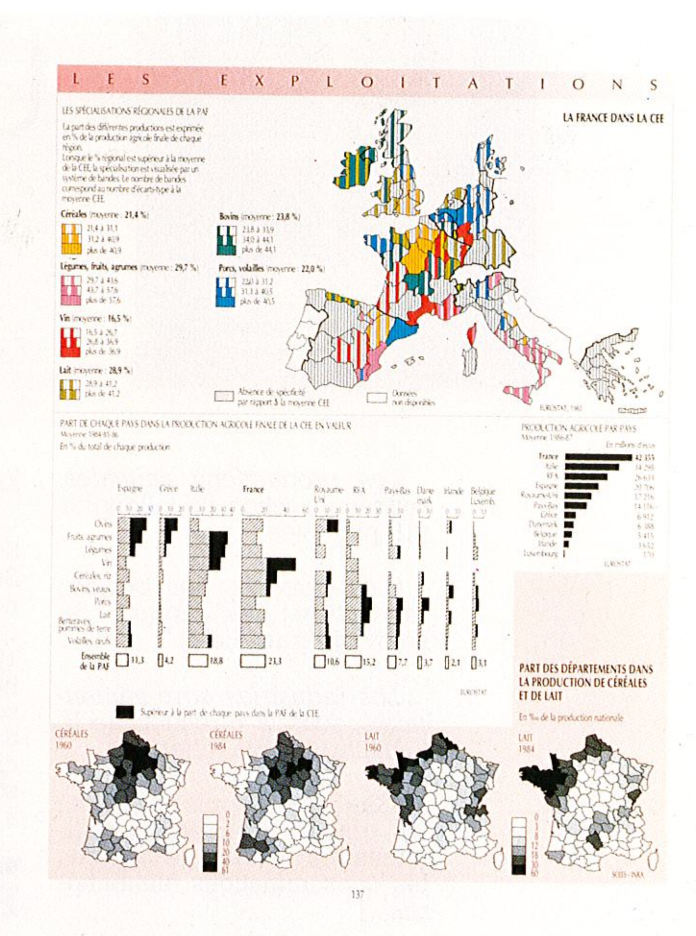
SCEES - INRA

ACCROISSEMENT DES PRINCIPALES PRODUCTIONS

	Valeur, en milliers de francs 1970		Taux moyen annuel d'augmentation en %
	1960	1984	
Céréales	49	194	2,1
Volailles, œufs	32	76	4,4
Lait	81	142	2,9
Gros bovins	70	110	2,3
Vins	20	30	1,8
Porcins	51	71	1,6
Légumes	40	42	0,3

INSEE - INRA

LA PRODUCTION AGRICOLE EN 1984 ET SON ÉVOLUTION 1960 - 1984



propres limites : la saturation des marchés des grands produits et la nécessité de limiter le coût budgétaire du soutien de leur prix. Dès lors, la concurrence inter-régionale, peu sensible au cours de la phase d'expansion rapide, devient un enjeu majeur. L'espace et la répartition territoriale des productions agricoles, mais aussi de la population et des emplois ruraux sont, de ce fait, devenus des facteurs stratégiques dont l'importance est encore renforcée par le taux élevé de chômage dans l'économie.

Cette évolution et cette situation, plus structurelles que conjoncturelles, sont les raisons qui ont motivé l'élaboration de cet atlas. Elles jusitifient un contenu débordant largement l'agriculture et couvrant l'ensemble des activités et des usages de l'espace rural.

Le contenu de l'Atlas

Voici les différents chapitres (avec quelques exemples de titres de planches)

Le milieu rural (sous la direction de J.C. Bontron)

Population et activités (27 planches)

[La ruralité en France ; la péri-urbanisation ; de l'exode agricole à l'exode urbain ; l'artisanat rural ; fonction touristique de l'espace rural ; comportements politiques ; la chasse...].

Cadre de vie et aménagement (23 planches)

[Le mouvement récent de construction ; les collèges et la formation professionnelle ; la desserte commerciale, P.A.R., pays, chartes ; l'Europe verte ; la protection des paysages...].

L'agriculture

Les exploitations, sous la direction de J. Cavailhès (26 planches)

[La production agricole finale ; l'évolution de l'emploi agricole ; la pluriactivité, le prix des terres et des fermages, la productivité de l'agriculture...]

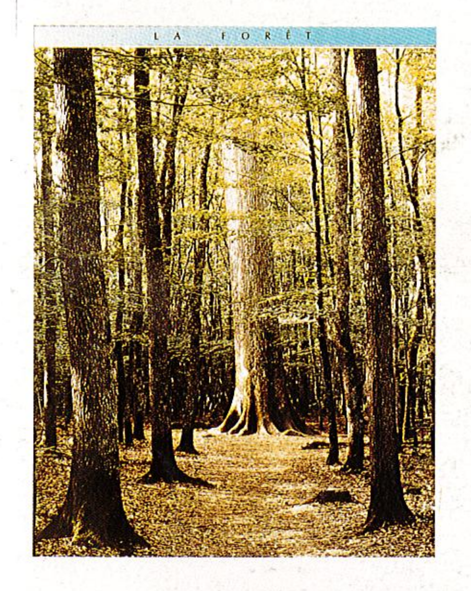
La politique agricole, sous la direction de J.M. Stéphan (16 planches)

[La politique des structures ; la politique agricole commune ; la protection sociale agricole ; les organisations professionnelles agricoles...]

Les productions végétales, sous la direction de J.P. Deffontaines (23 planches)

[Les productions fourragères ; les protéagineux ; le vignoble français ; les friches...]

Un bulletin de souscription est joint à ce numéro.



LE MILIEU FORESTIER

LA FORÊT
1. LE MILIEU FORESTIER

Les productions animales, sous la direction de J. Bougler (18 planches)

[Les chevaux ; les bovins ; l'aviculture ; les progrès de l'élevage français...]

Les industries agro-alimentaires, sous la direction de B. Schaller (19 planches)

[Les I.A.A. depuis un siècle ; les grands groupes agro-alimentaires ; l'industrie laitière ; les consommations alimentaires...]

La forêt, sous la direction de J. Gadant

Le milieu forestier (18 planches)

[La ressource ligneuse ; le dépérissement des forêts ; la propriété des forêts ; les loisirs en forêt domaniale...]

L'économie du bois (5 planches)

Le milieu physique, sous la direction de J.C. Begon (26 planches)

[Les grands types de sol ; l'agrométéorologie ; la télédétection spatiale en agriculture ; engrais et amendements ; traitement et prévention des pollutions...]

Les espaces régionaux, sous la direction de P. Brunet (15 planches)

[Le Cantal ; la Lorraine ; la Bretagne occidentale ; les départements d'Outre-mer...]

L'initiative de l'Atlas

revient au Secteur des Sciences sociales de l'I.N.R.A. Bien placé pour percevoir le nouveau caractère stratégique de l'espace rural, il a dès 1984 engagé des moyens qui lui sont propres (crédit, personnel), convaincu le S.C.E.E.S. de participer et suscité la création d'un comité scientifique largement ouvert à l'université. ■

Erratum

Le dernier paragraphe page 6 colonne 2 du nº 38 d'INRA mensuel, « Ce numéro spécial ... représentation systémique sous-jacente » est la conclusion de l'article « Etudes et Recherches du SAD » nº 11-12 de la page 5.

Courrier des lecteurs

L'INRA et les grandes manœuvres. En octobre, le centre de Tours avait accepté d'héberger dans la salle omnisport de l'ADAS des militaires de la base aérienne 705 voisine, qui participaient aux manœuvres d'automne. Cette occasion a été saisie par le Président du Centre pour présenter à plusieurs centaines de nos hôtes les activités de l'INRA et du centre de Nouzilly, dont ils n'avaient connaissance que vues du ciel.

Yves Salichon
Tours

Deux articles émanant du Département SAD et publiés dans le numéro 38 de juillet 1988 ont été dénaturés par l'insertion de la conclusion de l'un en conclusion de l'autre.

Le Département, faisant partie d'une direction scientifique non représentée au Comité de rédaction, n'a donc d'autre solution que de s'adresser à « INRA-Mensuel » par le biais du courrier des lecteurs pour signaler ce fait.

Bertrand Vissac
Directeur du SAD

La critique de Bertrand Vissac est tout à fait justifiée ; nous le prions de nous excuser de cette erreur que nous rectifions ci-dessous. Pour répondre à sa remarque de fond, notre comité de rédaction lui propose qu'un représentant de sa direction soit nommé au comité.

L'INRA mensuel

Directeur de la Publication : Marie-Françoise Chevallier Le Guyader ; Responsable de l'INRA-Mensuel à la DIC : Denise Grail ; Secrétariat de rédaction : Marie-Ange Litadier-Dossou.

Comité de Rédaction : Odile Vilotte (Productions Végétales) ; Pierre Schellenberg (Productions Animales) ; Pierre Cruiziat, Agnès Hubert (Milieu Physique) ; Hélène Rivkine (Sciences Sociales) ; Marie Rabut, Gilles Fromentin (Industries Agro-Alimentaires) ; Isabelle Bordier-Ligonnière (Relations Internationales) ; Muriel Brossard (Relations Industrielles et Valorisation) ; Brigitte Cauvin (Service de Presse) ; Bernard Coquet (Service du Personnel) ; Patricia Watenberg (Service Juridique et du Contentieux) ; Nicole Vieille (Agence Comptable).

INRA, 147, rue de l'Université, 75341 Paris Cedex 07.
Tél. : (1) 42 75 90 00.
Photothèque INRA.
Maquette : Philippe Dubois/Ed. Chourgnoz.
Imprimeur : SAGI IMPRIMERIE : 05/02156 ISSN : 0753-6062.
Numéro de commission paritaire : 1799 ADEP.